

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

FARMAKOTERAPIJA SPONDILOARTROPATIJA PHARMACOTHERAPY FOR SPONDILOARTHROPATHIES

Đurđica Babić-Naglić

Sažetak

Spondiloartropatije (SpA) su donedavno bile terapijski zanemarena skupina reumatskih bolesti zbog ograničenih mogućnosti liječenja.

Prikazane su osnovne smjernice pristupa bolesniku, a s naglaskom na ocjenu aktivnosti i lokalizaciju bolesti (periferni-aksijalni skelet). Nesteroidni antireumatici (NSAR) i fizikalna terapija su prva opcija osobito kod izoliranog spondilitisa. Sulfasalazin i metotreksat, a i

drugi temeljni lijekovi (DMARD) dolaze u obzir kod afekcije perifernog skeleta. Anti-TNF preparati predviđeni su kod aktivne rezistentne bolesti s brzim protuupalnim efektom na sve manifestacije SpA. Lokalna aplikacija kortikosteroida je terapija izbora kod entezitisa i oligoartritisa, a sistemska primjena dolazi u obzir kod izražene upalne aktivnosti. Pamidronat i talidomid su nove potencijalne terapije za SpA.

Ključne riječi

spondiloartropatije, terapija, NSAR, DMARD, biološki lijekovi

Summary

Since decade ago spondyloarthropathies (SpA) were neglected group of rheumatic disorders because of narrow therapeutic window.

Main managing principles are described with emphasis to the assessment of disease activity and distribution of pathological changes. Nonsteroidal antirheumatic drugs (NSAID) and physical therapy are still cornerstone for axial

disease. Sulphasalazine and methotrexate are first choice considering peripheral arthritis. Biologic agents are effective in active vertebral and extravertebral disease. Local corticosteroid injection is favourable method for enthesitis and oligoarthritis and systemic treatment is indicated in patients during flare up of inflammation. Pamidronate and thalidomid are potential new agents for refractory cases.

Key words

spondyloarthropathies, therapy, NSAID, DMARD, biologic agents

Uvod

Spondiloartropatije (SpA) su skupina upalnih muskuloskeletnih bolesti karakteriziranih odsustvom reumatoidnog faktora i reumatoidnih čvorića, uvjerljivom HLA-B27 povezanošću, obiteljskom agregacijom, skeletnim i ekstraskelentnim simptomima. Prilikom evaluacije bolesnika sa SpA važno je izdvojiti skeletne od ekstraskelentnih manifestacija bolesti jer svaka zahtijeva specifičnu terapiju i stoga je potreban multidisciplinarni timski pristup. Skeletne manifestacije su entezitis, spondilitis i periferni artritis, a ekstraskelentne afekcija oka (konjunktivitis, uveitis), kardiovaskularna bolest (aortalna insuficijencija, smetnje provođenja, perikarditis), bolest pluća (asimptomatska apikalna intersticijska fibroza, ograničena ekspanzija toraksa), neurološki simptomi (fraktura ankilozirane kralježnice ili spondilodiscitis s neurološkim ispadima), kožna bolest (psorijaza), urogenitalna in-

fekcija i ulceracije sluznice usne šupljine i crijeva te amiloidoza. Patofiziološki proces u većini slučajeva ima tendenciju ankiloziranja aficiranih dijelova skeleta s različitim funkcionalnim posljedicama, a u bolesnika s psorijazom periferni artritis može imati obilježja erozivne bolesti. Klinička slika varira od blagih oblika koji mogu ostati neprepoznati do vrlo teških s općim simptomima i svim parametrima akutne upale. Ankilozantni spondilitis (AS) je prva, najstarija i najozbiljnija bolest prepoznata iz spektra SpA.

Terapijska strategija SpA temelji se na načelima liječenja kronične bolesti. Osnovni cilj je postići aktivnu suradnju bolesnika, održati funkcionalnu sposobnost i spriječiti ireverzibilne strukturne promjene na skeletu. Za ostvarenje ovih ciljeva primjenjuje se fizikalna terapija, farmakološko i kirurško liječenje. Presudno je aktiv-

no sudjelovanje bolesnika u liječenju jer se upornom vježbom može održati funkcionalna sposobnost. Odabir terapijske opcije ovisi o aktivnosti bolesti s aspekta liječnika i bolesnika, distribuciji promjena, kumulativnom oštećenju muskuloskeletnog sustava i pojavi komplikacija bolesti. Institucionalna fizikalna terapija ima funkciju edukacije pri čemu je neophodno istodobno suzbiti bol i zakočenost zbog kontinuiteta vježbanja. Temelj farmakološkog liječenja su nesteroidni antireumatici (NSAR), a sve češće se primjenjuju diferentni lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), biološki preparati i glukokortikoidi. U komparaciji s reumatoidnim artritisom (RA) SpA su bile u drugom planu u smislu rane dijagno-

Nesteroidni antireumatici (NSAR)

Fizikalna terapija i NSAR su osnova tretmana SpA, a kod spondilitisa prvi i nerijetko jedini izbor. NSAR imaju promptni simptomatski učinak što omogućava provođenje kineziterapije kojom će se održati funkcija kralježnice i izbjeći nepovoljan funkcionalni ishod. U brojnim kliničkim ispitivanjima nedvojbeno je potvrđen dobar efekt NSAR na upalnu križobolju tako da NSAR mogu biti dodatno *ex iuvantibus* dijagnostičko sredstvo. Po prekidu terapije NSAR simptomi se vraćaju nakon nekoliko dana (5-6 poluživota lijeka). Ranije je fenilbutazon bio najčešće propisivan NSAR, ali je zbog njegove toksičnosti primjena praktično napuštena. Danas stoji na raspolaganju cijela paleta tradicionalnih NSAR i koksiba u svim oblicima primjene. Svi su podjednako djelotvorni (1,2) iako se čini da je indometacin ipak na prvom mjestu kod velikog broja bolesnika (3). Na početku liječenja neophodna je puna dnevna doza NSAR i ocjena učinka već nakon nekoliko dana. Djelotvornost pojedinog NSAR definirana je kao značajno smanjenje boli i jutarnje zakočenosti nakon 48 sati primjene ili recidiv istih simptoma 48 sati nakon izostavljanja lijeka što je uvršteno u Amrove dijagnostičke kriterije za spondiloartropatiju (4). Od 741 bolesnika s križoboljom u njih 69 (9%) dijagnosticiran je AS. Nakon primjene NSAR u 77% bolesnika s AS i 15% svih drugih postignuto je jasno kliničko poboljšanje s osjetljivošću ovog parametra 77% i specifičnošću 85% te pozitivno prediktivnom vrijednosti za AS 34%. Obrnuto, ako je izostao terapijski odgovor na NSAR mogućnost za dijagnozu AS je niska 3% s uvjerljivi-

Diferentni lijekovi (DMARD)

DMARD su indicirani u bolesnika s perifernim artritisom, onih s teškim oblicima SpA, bolesnika rezistentnih na NSAR i onih koji imaju ozbiljne nuspojave na NSAR. Kod afekcije rizomeličnih, mezomeličnih i akromeličnih zglobova u sklopu SpA treba poštivati načela liječenja RA i u skladu s aktivnošću bolesti započeti manje ili više agresivno diferentno liječenje. Praktično svi DMARD i svi biološki lijekovi primjenjuju se u lije-

tike, diferentnog liječenja, evaluacije i predviđanja posljedica iako je njihova pojavnost jednaka kao i RA. Razlog su bile uske terapijske mogućnosti koje su se svodile na NSAR, vježbe i savjete bolesniku. Zadnjih desetak godina bitno je izmijenjen pristup bolesniku sa SpA tako da su utvrđeni klinički, laboratorijski i radiološki parametri prognoze i aktivnosti bolesti koji određuju vrstu liječenja, a njihovim praćenjem može se ocijeniti i djelotvornost terapije. Korektivni i rekonstruktivni ortopedski zahvati indicirani su kod etabliranih deformacija kralježnice i zglobova koje narušavaju kvalitetu života bolesnika. Rana dijagnoza i prepoznavanje komplikacija SpA uvjet su uspješnog liječenja bolesnika.

vom negativno prediktivnom vrijednosti 97% (5). NSAR su individualno djelotvorni i podnošljivi pa je kod promjene preparata potrebno birati NSAR iz druge kemijske skupine. Cirkadijalni ritam simptoma je pokazatelj odabira vrste NSAR u odnosu na poluživot ili oblik istog pripravka. I dalje je otvoreno pitanje da li kontinuirano uzimanje NSAR ima utjecaja na konačni ishod bolesti ili je dostatno povremeno liječenje u fazama egzacerbacije jer NSAR nemaju bolest modificirajuća svojstva. Prema nekim istraživanjima optimalna je primjena pune doze NSAR kroz godinu dana jer se tako najbolje postiže simptomatski i protuupalni učinak NSAR (6). Prema jednom starijem istraživanju oko 50% bolesnika s AS treba dodatnu analgeziju među kojima su opiodi zastupljeni s 38% (7). Više je načina kojima se može objektivizirati učinak NSAR, a najosnovniji pokazatelji su: opća ocjena bolesnika, intenzitet boli izmjeren na skali boli, evaluacija funkcije i upalne komponente bolesti (trajanje jutarnje zakočenosti). Najčešće i najozbiljnije nuspojave NSAR su gastrointestinalne zbog čega u svakog bolesnika treba ocijeniti rizik za razvoj nepoželjnih efekata. Bolesnici rizični za nastanak oštećenja sluznice želuca zahtijevaju istodobnu primjenu blokatora protonске crpke ili primjenu koksiba. Većina bolesnika u početnoj fazi SpA nalazi se u skupini niskog rizika za gastrointestinalnu nuspojavu (mlađi bolesnici bez komorbiditeta i koterapije) te s ekonomskog aspekta primjena koksiba nije racionalna, ali potreba za kontinuiranom primjenom NSAR predstavlja potencijalni rizik i terapijski problem. U bolesnika kod kojih su NSAR nedjelotvorni u obzir dolaze DMARD.

čenju SpA iako je u odnosu na RA manji broj objavljenih kontroliranih kliničkih ispitivanja. Osnovna primjedba na starija istraživanja je nedostatak podataka o distribuciji patoloških promjena (spondilitis vs periferni artritis) i razlikovanju učinka na aksijalnu i perifernu komponentu bolesti. Sulfasalazin je najčešće primjenjivan agens uz različit efekt i podnošljivost. Prema rezultatima više kontroliranih kliničkih ispitivanja učinka soli zlata, sulfasala-

zina, metotreksata, azatioprina i leflunomida u bolesnika s AS ili psorijatičnim artritisom (PsA) apsolutno je upitan efekt ovih preparata na vertebralnu bolest dok je učinak na periferni artritis više ili manje podjednak onom u RA (8,9,10,11,12,13,14). Reevaluacija rezultata nekoliko studija primjene sulfasalazina u bolesnika s AS (n=264), psorijatičnim (n=221) i reaktivnim (n=134) artritisom u kojoj su izdvojeni učinci na aksijalne (n=187) i periferne manifestacije (n=432) ukazala je na povoljan učinak na periferni artritis u 59% bolesnika liječenih sulfasalazinom u odnosu na 42,7% bolesnika na placebo (p=0,0007) dok je na aksijalnu bolest placebo imao čak bolji, ali statistički nesignifikantan efekt (43,3%) u odnosu na skupinu liječenu sulfasalazinom (40,2%)(11). Učinak sulfasalazina u dozi 2000 mg dnevno može se očekivati tek nakon 4 mjeseca, a ne nakon 6-8 tjedana kao u reumatoidnom artritisu. Metotreksat je na drugom mjestu od diferentnih lijekova koji se propisuju u liječenju SpA i dokazanim učinkom kod PsA. Za AS postoje sporadično objavljeni prikazi slučajeva i rezultati otvorenih ispitivanja

primjene metotreksata koji su kontroverzni u odnosu na usmena priopćenja i iskustva o dobrom učinku. Objavljeno je nekoliko randomiziranih dvostruko slijepih studija liječenja teškog AS metotreksatom kojima nije potvrđen učinak metotreksata ni na spondilitis niti na periferni artritis (15,16). Osnovna primjedba na ova ispitivanja je da su bili uključeni bolesnici s uznapređovalom bolešću uz primjenu male tjedne doze metotreksata (7,5-10 mg). Problem odabira i evaluacije bolesnika s AS je još uvijek nedovoljno jasno određivanje anatomskog stadija bolesti ili bolje rečeno klasifikacija bolesnika prema razvijenim ireverzibilnim tipičnim koštanim promjenama (sindezmoziti, ankiloza, destrukcije zglobova bez sinovitisisa). Ako se primjenjuje metotreksat tada to moraju biti doze veće od 15-20 mg tjedno u ranoj fazi kada je još moguće mijenjati patofiziološki tijek upale. Male doze metotreksata od 7,5 mg tjedno mogu reducirati dnevnu potrebu za NSAR kod SpA (17). Sulfasalazin i metotreksat su prva alternativa za bolesnike sa spondilitisom bez terapijskog odgovora na NSAR i to u početnoj fazi SpA.

Biološki lijekovi (anticitokini)

Anticitokini su biološki agensi koji inhibiraju aktivnost najvažnijih proupalnih citokina, faktora tumorske nekroze (TNF) i antagonista receptora interleukina 1 (IL-1ra). Imaju brzo i snažno protupalno djelovanje. Imunohistokemijskim tehnikama na biopatima sakroilijakalnih zglobova dokazana je velika količina TNF-a na mjestima koštane pregradnje (18). Anti-TNF agensi su infliksimab (himerično monoklonsko antitijelo), etanercept (solubilni p75 TNF receptor) i adalimumab (humano monoklonsko antitijelo), a anakinra je rekombinantni antagonist receptora IL-1. Razumijevanje patofiziologije entezitisa kralježnice i uloge faktora tumorske nekroze (TNF) u upalnom procesu rezultiralo je primjenom anti-TNF preparata kod SpA. Objavljeni su rezultati više desetaka studija primjene anti-TNF pripravaka (etanercept, infliksimab) u više od 1000 bolesnika s AS i PsA kojima je potvrđen brz i povoljan učinak ovih lijekova na aksijalni skelet, enetezopatiju, afekciju perifernih zglobova i laboratorijske parametre (19,20). Kliničko poboljšanje potvrđeno je nalazima magnetske rezonancije (MR) i scintigrafije kralježnice prije i poslije liječenja anticitokinima što daje nadu da ćemo moći kontrolirati patološki organski substrat. Infliksimab je djelotvoran kod Crohnove bolesti za razliku od etanercepta koji nema učinak na upalnu bolest crijeva tako da je infliksimab terapija izbora kod koegzistirajuće obje komponente bolesti (21,22).

Klinička istraživanja primjene anti-TNF preparata u bolesnika s PsA i kožnom psorijazom ukazuju na značajan klinički i protuupalni učinak na zglobne i kožne promjene koji se mogu održati do godinu dana po prekidu terapije (23). Adalimumab i anakinra su nešto kasnije odobreni pripravci koji su također primijenjeni na ma-

njem broju bolesnika s AS i PsA i podjednako dobrim rezultatima (24,25). Nakon liječenja anakinrom kroz 3 mjeseca uz kliničke parametre djelotvornosti na MR je dokazano poboljšanje ili potpuni nestanak znakova entezitisa/osteitisa na 23 od 38 (61%) lokalizacija (25,26). S obzirom na visoku cijenu liječenja i potencijalne ozbiljne nuspojave od velike važnosti je racionalan i siguran odabir bolesnika za ovu vrstu terapije. Na prvom mjestu to su bolesnici s teškim oblikom bolesti koji nisu reagirali na standardni tretman i oni s lošom prognozom. Dvosmislen je pojam SpA rezistentne na standardnu terapiju jer je svaka uznapređovala bolest s razvijenim strukturnim promjenama (ankiloza kralježnice i zglobova) bez reaktanata upale i općih simptoma na neki način refrakтерна na terapiju, a refrakтерна je i bolest kratkog trajanja bez koštanih ankilozirajućih promjena s izraženom upalnom aktivnošću i općim simptomima kod koje je izostao terapijski efekt NSAR. U prvom slučaju vrijeme za promjenu tijeka bolesti je izgubljeno i preostaje palijativno liječenje unatoč teškoj kliničkoj slici za razliku od rane akutne faze kada će protuupalna terapija biti djelotvorna. Aktivna bolest je svaka bez obzira na stadij kod koje

Tablica 1. Pokazatelji loše prognoze kod spondiloartropatija (31)
Table 1. Poor prognosis indicators for spondyloarthropathies (31)

afekcija kuka
SE >30 mm/h
slaba djelotvornost NSAR
ograničenje pokreta lumbalnom kralježnicom
kobasičasti prst
oligoartritis
početak bolesti ≤16 godina života

postoje opći simptomi uz visoke vrijednosti reaktanata upale i tada treba kritično ocijeniti štetu i korist predmijevane terapije.

U kliničkim studijama primjene infliksimaba i etanercepta kod 100 bolesnika s AS utvrđeno je da su kraće trajanje bolesti, bolja funkcija - manji BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (27), mlađa životna dob, ubrzana SE i povišen CRP prediktori dobrog terapijskog odgovora na anti-TNF preparate (28,29). U 70% bolesnika s povišenim CRP nastupilo je 50% poboljšanje mjereno BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) indeksom (30). Loši prognostički pokazatelji u trenutku postavljanja dijagnoze prikazani su u tablici 1 (31).

Odsustvo ovih pokazatelja ukazuje na blagi oblik SpA (osjetljivost 92,5%, specifičnost 78%). Prisutnost bolesti kuka ili 3 druga faktora ukazuje na teški oblik SpA (osjetljivost 50%) i virtualno isključuje blagi oblik bolesti (specifičnost 97,5%). Smjernice za primjenu anti-

Kortikosteroidi

Sistemska primjena kortikosteroida kod spinalne bolesti je nedjelotvorna dok je lokalna paravertebralna aplikacija efikasna. Opisan je povoljan učinak periartikularne aplikacije u sakroilijakalne zglobove (33). Najbolji rezultati postižu se lokalnom primjenom u enteze. Trajna sistemska terapija kortikosteroidima djelotvorna je kod aktivnog perifernog simetričnog poliartritisisa u sklopu SpA, a kod afekcije 1 ili nekoliko zglobova primjerenija

Potencijalne terapije

Pamidronat je bisfosfonat koji snažno inhibira osteoklastičnu i citokinsku (TNF-a i IL-6) aktivnost te funkciju makrofaga. Opisana je njegova uspješna primjena u bolesnika sa SpA, AS i SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis) sindromu s ohrabrujućim kratkoročnim rezultatima (36,37,38). Značajno poboljšanje aksijalnih simptoma u bolesnika s AS postignuto je mjesečnom infuzijom 60 mg pamidronata kroz 6 mjeseci,

Infekcija sluznica

Reaktivni artritis je dio spektra HLA-B27 asociiranih spondiloartropatija, a urogenitalne infekcije i kronični prostatitis učestaliji su u bolesnika s AS (40). U slučaju po-

Parametri praćenja

Za objektivnu ocjenu aktivnosti AS i praćenje funkcije bolesnika izveden je niz upitnika kojima se diskriminiraju relevantni laboratorijski i klinički parametri. Na ovaj način subjektivni simptomi bolesnika pretvaraju se u određenu matematičku vrijednost i tada dobivaju vrijednost laboratorijskog nalaza. Za ocjenu aktivnosti bolesti najčešće se koristi BASDAI (30), a za funkcionalni status BASFI (27). BASDAI sadrži 6 pitanja koja respek-

Tablica 2. Preporuke za primjenu anti-TNF preparata u bolesnika s AS (32)

Table 2. Recommendations for anti-TNF treatment in AS patients (32)

Bolesnici koji: nemaju kontraindikacije za anti-TNF pripravke zadovoljavaju njujorške dijagnostičke kriterije za AS imaju aktivnu bolest ocijenjenu BASDAI indeksom >4, trajanja pogoršanja najmanje 4 tjedna i prema mišljenju eksperta aktivnu bolest nedjelotvornost standardne terapije nakon 6-12 tjedana ocjena učinka terapije anti-TNF preparatom i nastavak liječenja ako je postignuto poboljšanje 50% ili 2 jedinice BASDAI indeksa uz potvrdu eksperta o povoljnom učinku
--

TNF preparata kod AS, a na temelju iskustva u RA izdala je međunarodna skupina ASAS (Assesment in Ankylosing Spondylitis) (32) (tablica 2).

je njihova intraartikularna primjena. U teškim slučajevima kada izostane efekt NSAR može se pokušati puls terapijom kortikosteroidima koja ponekad ima izvrsne učinke na jutarnju zaočćenost, križobolju i pokretljivost kralježnice s trajanjem efekta 3-21 mjesec (34). Pokazalo se da 3-4 puls aplikacije imaju trajnije djelovanje od 1-2 aplikacije i da puls doza od 375 mg ima jednak učinak kao puls doza od 1000 mg prednisolona (34,35).

a bez ikakve promjene u statusu perifernih zglobova i laboratorijskim parametrima (CRP, SE) (36). Talidomid, sintetski derivat glutaminske kiseline inhibira stvaranje TNF-a čime se ostvaruje povoljniji odnos proupalnih i protuupalnih citokina. Unatoč poznatog teratogenog efekta primjenjuje se u liječenju nekih bolesti tako da je iskušan na malom broju bolesnika s AS kod kojih su postignuti obećavajući rezultati (39).

zitivnog nalaza neophodna je eradikacija uzročnika antibioticima. Prema dosadašnjim iskustvima dugotrajna primjena antibiotika nema utjecaja na tijek reaktivnog artritisisa (41).

tiraju osnovne simptome AS (umor, bol u kralježnici, bol i otekline zglobova, regije bolno osjetljive i jutarnju zaočćenost (tablica 3), a bolesnik na 10 cm dugoj vizualnoj analognoj skali bilježi svoj doživljaj. BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Indeks) uključuje mjerenja pokreta kralježnicom i ekstremitetima (42). Periodičnim egzaktnim mjerenjima i ispunjavanjima upitnika dobiva se uvid u stanje bolesnika pa su rezultati

Tablica 3. BASDAI (30)
Table 3. BASDAI (30)

1. Koliko je bio intenzitet umora / malaksalosti?
2. Koliko je bila jaka ukupna bol u vratu, križima ili kukovima?
3. Koliko je bila jaka ukupna bol / otekline u ostalim zglobovima?
4. Koliko je jaka nelagoda na bilo kojem mjestu koje je osjetljivo na dodir ili pritisak?
5. Koliko je jak osjećaj nelagode od ustajanja iz kreveta?
6. Koliko je trajanje jutarnje zakočenosti?

Pitanja se odnose na stanje bolesnika proteklih tjedan dana, a bolesnik na crti označava svoj odgovor.

Tablica 4. ASAS kriteriji za ocjenu učinka terapije i djelomičnu remisiju (43)

Table 4. ASAS criteria for evaluation of treatment efficiency and partial remission (43)

ASAS kriteriji za 20% poboljšanje
poboljšanje $\geq 20\%$ i apsolutno poboljšanje za ≥ 10 jedinica na skali 0 do 100 u ≥ 3 sljedeće varijable: opća ocjena bolesnika (opća VAS) ocjena boli (opća VAS boli + noćna bol) funkcionalni status (BASFI) upalna aktivnost (2 pitanja iz BASDAI koja se odnose na jutarnju zakočenost) odsustvo pogoršanja $\geq 20\%$ u preostalim varijablama
ASAS kriteriji za djelomičnu remisiju
vrijednost ≤ 20 na svakoj od 4 varijable

BASFI i BASDAI uključeni u ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis) kriterije za ocjenu učinka liječe-

nja (43) koji se izražavaju kao poboljšanje 20%, 50% i 70% slično kao kod ACR kriterija u RA (tablica 4).

Pripravci za liječenje SpA

Farmakološki agensi za liječenje SpA mogu se svrstati u 4 kategorije. Prvi su NSAR jer smanjuju bol i zakočenost, a u ovih bolesti ponekad imaju funkciju temeljnog lijeka. Preporuča se regularno uzimanje pune dnevne doze u fazama egzacerbacije SpA. Kako su svi NSAR podjednako djelotvorni odabir ovisi o iskustvu bolesnika s nekim lijekom iz ove skupine. Indometacin može biti djelotvorniji od ostalih NSAR. Kod klasičnih NSAR treba respektirati gastrointestinalne nuspojave i u bolesnika rizičnih za ulkus želuca primijeniti koksibe. U drugoj skupini su analgetici i lokalno primijenjeni kortikosteroidi kao dodatak liječenju, a kada izostane zadovoljavajući učinak NSAR. Na trećoj razini je sistemska primjena kortikosteroida i diferentni lijekovi (sulfasalazin, metotreksat, ciklosporin, azatioprin, klorokin, soli zlata, ciklofosfamid) koji su najdjelotvorniji kada je periferni artritis udružen sa spondilitisom ili kada se radi o teškom obliku bolesti kralježnice u ranoj fazi i bez izraženih strukturnih promjena. Biološki lijekovi su na četvr-

tom mjestu kao otvorena opcija za najteže bolesnike rezistentne na klasičnu terapiju. U ovu skupinu mogu se pribrojiti potencijalni (bisfosfonati, talidomid) i eksperimentalni lijekovi za tretman SpA. Standardna doza infliksimaba je 5mg/kg u obliku infuzije svakih 6-12 tjedana, etanercepta 25 mg subkutano 2 puta tjedno, a adalimumaba 20-40 mg subkutano svaka 1-2 tjedna. Anakinra se aplicira svaki dan subkutano 100 mg. Kontraindikacije za liječenje anticitokinima su infekcija, maligna bolest, moguća tuberkuloza, demijelinizirajuće bolesti, dekompenzacija srca, trudnoća i dojenje.

Najčešće nuspojave su lokalne promjene na mjestu injekcije, oportunističke i druge infekcije, limfom i drugi malignomi, anemija, pancitopenija, aktivacija tuberkuloze, neuropatija i demijelinizirajuće promjene, dekompenzacija srca, stvaranje antitijela na pripravak i kutani vaskulitis.

Bez obzira na primijenjenu terapiju uvijek je nužno budno praćenje nuspojava u skladu s agensom koji bolesnik uzima i ocjena učinka.

Zaključak

Osnovni cilj obrade i tretmana bolesnika sa SpA mora biti rana i točna dijagnoza, anatomska klasifikacija stadija bolesti, prognoza, kontrola boli, zakočenosti i umora, održavanje posture, pokretljivosti i funkcionalne sposobnosti te rano prepoznavanje komplikacija bolesti i terapije. Iako još nije posve etablirana terapijska piramida za ovu skupinu reumat-

skih bolesti načelno možemo prihvatiti neke postavke (tablica 5).

Kod afekcije aksijalnog skeleta NSAR i fizikalna terapija su na prvom mjestu. Periferni artritis, ali i polien-

Tablica 5. Terapijske opcije za različite oblike spondiloartropatija
Table 5. Treatment options for various forms of spondyloarthropathies

Lokalizacija	NSAR	KS lokalno	KS sistemski	DMARD	Biološki agensi	Pamidronat
Spondilitis	+++	++	-	+?	+++	+++
Oligoartritis	++	+++	+	++	++	-
Simetrični poliartritis	++	+	+++	++	++	-
Entezitis	++	++	?	+?	+?	+?

tezitis kao dio kliničke slike aktivne SpA uz povišene reaktante akutne upale zahtijeva diferentno liječenje. U bolesnika s teškim oblikom bolesti i rezistentnih na konvencionalnu terapiju dolazi u obzir primjena bioloških lijekova i posebnih terapija. Lokalna infiltracija kortikosteroida je terapija izbora kod entezitisa i oligoartritisa.

Literatura

1. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDs in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20 (suppl 28):S65-6.
2. Dougados M, Behier LM, Jolchine I. i sur. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
3. Toussiroit E, Wendling D. Current guidelines for drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998;56:225-40.
4. Amor B, Dougados M, Mijijawa M. Criteres des classification des spondyloarthropathies. *Rev Rhum* 1990;57:85-9.
5. Amor B, Dougados M, Listrat V. i sur. Evaluation des criteres de spondyloarthropathies d Amor et de l European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG). Une etude transversale de 2228 patients. *Ann Med Interne* (Paris) 1991;142:85-9.
6. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP. i sur. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks nonsteroidal antiinflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999;38:235-44.
7. Pal B. Use of simple analgesics in the treatment of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1987;26:207-9.
8. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B. i sur. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;32:729-33.
9. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M. i sur. Sulphasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: A randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
10. Grasedyck K, Schattenkirchner M, Bandill K. The treatment of ankylosing spondylitis with auranofin (Ridaura). *Z Rheumatol* 1990;49:98-9.
11. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulphasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-9.
12. Gonzales-Lopez L, Garcia-Gonzales A, Vasquez-del-Mercado M. i sur. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl): abstract 1134.
13. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR. i sur. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pils methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-81.
14. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J. i sur. Six months open label trial of leflunomide in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 1):Abstract FRI0173.
15. Roychaundhry B, Bintley-Bagot S, Hunt J. i sur. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled, double blind observer study. *Rheumatology* 2001;40 (suppl):43.
16. Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2004;3.
17. Upadhyaya S, Aggarwal A, Misra R. Low dose methotrexate in seronegative spondyloarthropathy: result of a double blind, placebo controlled trial. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004;12:6-10.
18. Braun J, Bollow M, Neure L. i sur. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.
19. Davis JCJ, van der Heijde D, Braun J. i sur. Recombinant human tumor necrosis factor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-36.
20. Braun J, Brandt J, Listing J. i sur. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-1193.
21. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. i sur. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S. i sur. Etanercept for active Crohn's disease: a randomised double-blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
23. Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D. i sur. TNF-alpha blockade with infliximab in patients with active spondyloarthropathy: follow up of one year maintenance regimen. *Ann Rheum Dis* 2001;60(suppl 1):59.

24. Chew AL, Bennett A, Smith CH. i sur. Successful Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol* 2004;151:492-6.
25. Tan AL, Marzo-Ortega H, O Connor P. i sur. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1041-5.
26. Marzo-Ortega H, O Connor P. i sur. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1041-5.
27. Callin A, Garrett S, Whitelock H. i sur. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Rheumatol* 1994;21:2281-6.
28. Braun J, Brandt J, Listing J. i sur. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab - a double blind placebo controlled multicenter trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
29. Braun J, Brandt J, Listing J. i sur. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three month, randomized, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-33.
30. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG. i sur. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91
31. Amor B, Silva Santos R, Nahal R. i sur. Predictive factors for the long term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1833-7.
32. Braun J, Pham T, Sieper J. i sur. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
33. Luukkainen R, Nissila M, Sanila M. i sur. Peri-articular corticoid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88-90.
34. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.
35. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.
36. Maksymowich WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA. i sur. A six month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of non-steroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:766-73.
37. Maksymowich WP, Lambert R, Jhangri GS. i sur. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001;28:144-55.
38. Amital H, Applbaum YH, Aamar S. i sur. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004;43:658-61.
39. Huang F, Gu J, Zhao W. i sur. One-year-open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:249-54.
40. Lange U, Teichmann J. Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. *Eur J Med Res* 1999;4:1-7.
41. Kvien TK, Gaston JSH, Bardin T. i sur. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1113-9.
42. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock i sur. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
43. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde i sur. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1876-86.