

# Efekt liečby etanerceptom na kardiovaskulárny systém detí s juvenilnou psoriatickou artritídou

## The Effect of Etanercept Therapy on Cardiovascular System in the Children with Juvenile Psoriatic Arthritis

Turoňová, L.<sup>1</sup>, Pěč, J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: lenosko@centrum.sk

### Súhrn

Cieľom práce bolo ohodnotiť prítomnosť skorých aterosklerotických zmien u detí s juvenilnou psoriatickou artritídou (JPSA) so stredne vysokou a vysokou aktivitou choroby a posúdiť efekt jeden rok trvajúcej liečby etanerceptom na kardiovaskulárny systém detí.

### Súbor a metodika

Bolo zaradených osem detí s JPSA indikovaných k liečbe etanerceptom v porovnaní s kontrolnou skupinou. Subjekty boli vyšetrené v Centre pre indikáciu a aplikáciu biologickej liečby pediatrickým pacientom s rezistentnými formami zápalových reumatických chorôb existujúcim pri Klinike detí a dorastu Univerzitnej Nemocnice Martin. V súbore sme vyhodnocovali antropometrické údaje, klinické aj laboratórne parametre odzrkadľujúce aktivitu JPSA, lipidové spektrum, krvný tlak a hodnoty postokluzívnej prietok-mediovej vazodilatácie brachiálnej artérie (FMD %). Všetky vyšetované premenné boli vyhodnocované vo východiskovom čase pred zahájením terapie etanerceptom a opätovne prehodnotené po 12-tich mesiacoch trvania biologickej liečby.

### Výsledky

Východiskovo sme v skupine detí s JPSA v porovnaní s kontrolnou skupinou zaznamenali štatisticky signifikantne nižšie hodnoty FMD % a zároveň štatisticky významne vyššie hodnoty premenných odzrkadľujúcich aktivitu choroby, tlaku krvi, hladiny celkového aj LDL cholesterolu ( $p \leq 0,005$  pre všetky uvedené). Už po jednom roku liečby etanerceptom však bola v súvislosti s poklesom aktivity základného ochorenia pozorovaná plná úprava endotelovej funkcie (signifikantné zvýšenie hodnôt FMD %,  $p < 0,01$ ) sprevádzaná štatisticky významným poklesom hodnôt všetkých ostatných vyššie uvedených proaterogénnych rizikových faktorov ( $p \leq 0,005$  pre všetky uvedené).

### Záver

U pacientov s JPSA môže systémový zápal značne stimulovať proaterogénne procesy už v detstve. Už po jednom roku terapie etanerceptom však bola pozorovaná plná reverzibilnosť endotelovej funkcie aj pokles hodnôt ostatných sledovaných proaterogénnych parametrov.

**Kľúčové slová:** kardiovaskulárne riziko, juvenilná psoriatická artritída, detský vek

### Abstract

**Objective:** To evaluate the presence of early atherosclerotic changes in the children with juvenile psoriatic arthritis (JPSA) with moderate to high disease activity and to assess the effect of one-year-lasting treatment with etanercept on the cardiovascular system.

**Material and methods:** 8 children with JPSA indicated for etanercept therapy in comparison to the control group were enrolled. The subjects were examined in the Center for indication and application of biological treatment in pediatric patients with resistant forms of inflammatory rheumatic diseases existing at the Clinic of Children and Adolescents, University Hospital, Martin. We evaluated anthropometric data, clinical and laboratory parameters reflecting JPSA activity, lipid spectrum levels, blood pressure values, and post-occlusive flow-mediated vasodilation (FMD %) of brachial artery values. All investigated variables were evaluated at the baseline prior to initiation of etanercept therapy and re-evaluated after 12 months of biological treatment duration.

**Results:** Basically, in JPSA group statistically significantly lower FMD% values and statistically significantly higher values of variables reflecting disease activity, blood pressure, total and LDL cholesterol levels ( $p \leq 0.005$  for all listed) have been recorded when compared with the control group. However, in relation to decreasing disease activity after one-year-lasting etanercept therapy, complete normalization of endothelial function (significant increase in FMD %,  $p < 0.01$ ) accompanied by statistically significant decrease of all other monitored proatherogenic risk factors has been observed ( $p < 0.005$  for all listed above).

**Conclusions:** In the patients with JPSA, systemic inflammation can greatly stimulate pro-atherogenic processes even during childhood. However, after one-year-lasting etanercept therapy, full reversibility of endothelial function as well as the decrease of the other monitored values of proatherogenic parameters have been observed.

**Key words:** cardiovascular risk, juvenile psoriatic arthritis, childhood

## Úvod

Psoriáza aj psoriatická artritída (PSA) dospelého typu sa nespochybniteľne spájajú so zvýšením kardiovaskulárneho (KVS) rizika [1 – 3]. Akokoľvek, s ohľadom na neprítomnosť tradičných KVS rizikových faktorov u väčšiny detí a adolescentov ostáva ohodnotenie takto cielených dát v pediatickej populácii značne limitované. Napriek nevelkému počtu štúdií zameraných na ohodnotenie KVS rizika u detí s juvenilným typom psoriatickej artritídy, niektorí autori predsa upozorňujú na možné asociácie hyperlipidémie, obezity, hypertenzie a diabetes mellitus so psoriázou už počas detstva [4 – 6]. Recentná štúdia autorov Koebnick et al. [7] dokonca uvádza vysoké riziko vzniku juvenilnej psoriázy u obéznych detí. Navyše mnohé epidemiologické dáta deklarujú, že riziko vzniku myokardiálneho infarktu je u pacientov s dospelou formou PSA a s ťažkou formou psoriázy pomerne vysoké aj nízkych vekových skupinách, najmä za okolností, ak aj artritída je vysoko aktívna [8, 9]. Tento koncept bol jasne potvrdený vo viacerých štúdiách, ktoré dokumentujú, že veľkosť a chronicita zápalovej reakcie veľmi úzko korelujú s rozvojom endotelovej dysfunkcie (ED) [10]. Elevácia nešpecifických zápalových markerov totiž môže byť spojená s typickým dyslipidemickým vzorom a so zmenami oxidatívno-antioxidačného statusu. Napriek skutočnosti, že kardiovaskulárne príhody sú, našťastie, v detskom veku vyslovne zriedkavé, vzniká naliehavá potreba monitorovať iníciaľne proaterogénne zmeny práve počas detského veku. Endotelová dysfunkcia sa pritom považuje za veľmi skorý marker genézy aterosklerózy [11, 12]. Možno ju neinvazívne zaznamenávať detekciou postokluzívnej prietok-mediovej vazodilatácie (FMD %) brachiálnej artérie alebo *arteria carotis communis* využitím vysokosenzitivného ultrasonografu (s módom B), ako aj pomocou eTracking softvérových systémov. Softvérové vybavenie pre obe artérie je dostupné detským i dospelým pacientom na Klinike detí a dorastu JLF UK a UNM.

## Materiál a metodika

Autori prezentujú dáta prospektívnej longitudinálnej štúdie, do ktorej bolo zaradených celkovo osem detí s juvenilnou psoriatickou artritídou (JPSA), priemerného veku  $10,28 \pm 5,99$  roka, indikovaných na liečbu etanerceptom pre základnú chorobu v porovnaní so zdravými deťmi korešpondujúceho veku a pohlavia (pozn.: celonárodná prevalencia detí s JPSA neprevyšuje početom 40 detí). Zaradené subjekty boli vyšetrené v Centre pre indikáciu a aplikáciu biologickej liečby pediatickým pacientom s rezistentnými formami zápalových reumatických chorôb existujúcim pri Klinike detí a dorastu Univerzitetnej Nemocnice Martin v období od júna 2014 do januára 2017. Všetci vyšetřovaní pacienti naplnili kritériá ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) [13] pre diagnózu JPSA. Tieto boli nasledovné: 1. juvenilná artritída so psoriázou

alebo 2. artritída a dve z troch nasledujúcich: a) daktylitída, b) nechťové abnormality, c) rodinný výskyt psoriázy v 1. línii. V súlade s kritériami ILAR mali zaradení pacienti negatívny reumatoidný faktor (RF). Žiaden pacient nemal pozitívnu rodinnú anamnézu na HLA (*Human Leukocyte Antigen*) B27 asociované ochorenie. Nepozoroval sa začiatok choroby u HLA B27 pozitívneho chlapca po šiestom roku života a pacienti so systémovým začiatkom juvenilnej idiopatickej artritídy boli zo štúdie vylúčení. Vylúčení boli pacienti s: 1) artériovou hypertenziou (definovaná ako hodnota tlaku krvi > 95. percentil pre daný vek a pohlavie), 2) diabetes mellitus (glykémia po nočnom lačnení  $\geq 7,0$  mmol/l), 3) prediabetes (glykémia ráno nalačno pohybujúca sa v rozmedzí medzi 5,6 – 6,9 mmol/l), 4) obezitou (body mass index > 95. percentil), 5) manifestným KVS ochorením. Dyslipidémia bola definovaná podľa platných noriem pre pediatické skupiny ako koncentrácia celkového cholesterolu  $\geq 4,85$  mmol/l, LDL-cholesterol (*low-density lipoprotein*)  $\geq 3,25$  mmol/l, HDL-cholesterol (*high-density lipoprotein*)  $\leq 0,85$  mmol/l, triacylglycerolémia  $\geq 1,50$  mmol/l. Žiaden pacient nebol liečený antihypertenzívmi, antiagreganciami, ani estrogénmi, všetci zaradení pacienti boli nefajčiari. Účasť všetkých subjektov bola právne ošetrená podpísaním informovaného súhlasu, ktorý bol získaný od rodičov alebo zákonných zástupcov dieťaťa po predošlom schválení Etickou komisiou UNM v Martine. Aktivita JPSA bola hodnotená podľa kritérií autorov Giannini a kol. [14]. Premenné ohodnotenia aktivity JPSA zahŕňali: 1) celkové zhodnotenie choroby lekárom na 10 cm vizuálnej analógovej škále (VAS), 2) celkové zhodnotenie stavu pacienta rodičom na 10 cm VAS, 3) stanovenie počtu kĺbov s aktívnou artritídou, 4) stanovenie počtu kĺbov s obmedzenou pohyblivosťou, 5) vyšetrenie sedimentácie erytrocytov (FW) a C-reaktívneho proteínu (CRP), 6) vyhodnotenie funkčnej zdatnosti pacienta pomocou *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) [15]. Súborne boli vyhodnocované tieto parametre: 1) glykémia ráno nalačno, 2) lipidový profil, 3) tlak krvi, 4) body mass index (BMI), 5) vek na začiatku ochorenia, 6) trvanie JPSA, 7) položky aktivity JPSA, 8) index funkčnej neschopnosti (CHAQ). U všetkých pacientov boli vykonané cieвне merania podľa odporúčaní pre ultrasonografické ohodnotenie FMD % brachiálnej artérie [16]. Všetky uvedené premenné sa vyhodnotili v čase pred nastavením na biologickú liečbu (čas 0) a po 12-mesačnej liečbe etanerceptom (čas 12). Pre prítomnosť aktívnej artritídy pred nastavením na biologickú liečbu boli všetky zaradené subjekty zo skupiny JIA v čase 0 liečené nesteroidovými antireumatikami (NSAIDs) v terapeutickej dávke. Z uvedeného počtu v čase 0 spolu 2 (25 %) detí užívali ibuprofén (30 mg/kg/24h) a celkovo 6 (75 %) detí užívalo naproxén (10 – 20 mg/kg/24h). Všetky deti s JIA boli tiež vo východiskovom štádiu liečené liekmi modifikujúcimi chorobu (DMARDs). Zo zaradených subjektov spolu 2 (25 %) detí užívali v čase 0 sulfasalazín (50 mg/kg/24h)

a celkovo 6 subjektov bolo liečených metotrexátom (0,3 – 0,5 mg/kg p. o. alebo s. c. raz týždenne). Pre závažnosť choroby bolo v skupine detí s JIA spolu 5 (50 %) pacientov vo východiskovom čase liečených prednizolónom ( $\geq 10$  mg). Kumulatívna denná dávka prednizolónu sa u týchto pacientov pohybovala na úrovni 65 mg/24h. Následne bola u subjektov s JPSA zahájená biologická liečba etanerceptom v štandardnej pediatrickej dávke 0,4 mg/kg s.c. dvakrát týždenne.

### Štatistická analýza

Výsledky sme analyzovali za použitia štatistických programov SPSS (verzia 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL 60606-6412, USA). Numerické dáta prezentujeme ako mean (SD), neparametrické dáta uvádzame ako mean, median, range. Nominálne dáta uvádzame priamo číselným a percentuálnym vyjadrením. Kategorické dáta boli porovnávané pomocou Fisherovho exaktného testu. FMD % medzi skupinou pacientov a kontrolnou skupinou sme porovnávali za použitia Mann-Whitneyho testu. Na porovnanie dát v čase 0 (pred nastavením na biologickú liečbu) a v čase 12 (po 12 mesiacoch biologickej liečby) bol použitý párový t-test. Pearsonov korelačný koeficient  $r$  a jeho  $p$  sa použili na ohodnotenie asociácií medzi FMD % a premennými majúcimi vzťah k cievnemu postihnutiu (tlak krvi, lipidové spektrum, CRP, FW).  $P \leq 0,05$  má vyjadriť štatistickú významnosť medzi porovnávanými premennými.

### Výsledky

Základné charakteristiky a laboratórne parametre detí s JPSA v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých detí sú uvedené v tabuľke č. 1. Všetky deti s JPSA v čase 0 aktívnu artritídu najmenej dvoch alebo viacerých, prevažne periférnych kĺbov. Priemerný vek pri nástupe JPSA predstavoval  $8,25 \pm 4,3$  roka. V čase, keď boli vykonané cievné merania, sa priemerná dĺžka trvania choroby pohybovala na úrovni  $2,03 \pm 1,3$  roka a priemerný počet aktívne postihnutých kĺbov sa pohyboval na úrovni  $8,2 \pm 3,3$ . V oboch skupinách (skupina detí s JIA vs. kontrolný súbor zdravých detí) sme vyšetrili subjekty korešponujúceho veku, pohlavia, výšky, BMI (*body mass index*) a pubertálneho štádia. Podľa očakávaní sme východiskovo v skupine detí s JPSA zaznamenali signifikantne vyššie hodnoty nešpecifických zápalových markerov a štatisticky významne vyššie koncentrácie celkového cholesterolu, triacylglycerolov a LDL cholesterolu ( $p \leq 0,005$ ). Medzi skupinou detí s JPSA a kontrolnou skupinou zdravých detí nebol signifikantný rozdiel, pokiaľ ide o koncentrácie HDL cholesterolu ( $p = 0,81$ ). Uvádzané zmeny boli v skupine detí s JPSA vo východiskovom štádiu asociované so signifikantným znížením FMD % brachiálnej artérie v porovnaní s kontrolným súborom ( $p \leq 0,005$ ). Rovnako boli v skupine detí s JIA v čase 0 signifikantne vyššie hodnoty krvného tlaku. Signifikantné korelácie tiež boli medzi hodnotami FMD % a koncentráciou celkového cholesterolu ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,39$ ), LDL cholesterolu ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,42$ ), FW ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,36$ ), hodnotami systolického a diastolického tlaku krvi ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,27$ ) a  $p < 0,01$ ,  $r = 0,29$ ) či hodnotami CRP ( $p = 0,01$ ;  $r = 0,41$ ).

Tabuľka č. 1 • Základná charakteristika detí s juvenilnou psoriatickou artritídou (JPSA)

Premenná	Pacienti s JPSA	Kontroly	P
Vek (roky), mean (SD)	10,28 (5,99)	10,49 (4,33)	0,97
Chlapci/dievčatá, n	3/5	3/5	1,00
Výška (cm), mean (SD)	147,1 (7,2)	151,2 (8,0)	0,19
Hmotnosť (kg), mean (SD)	43,7 (5,2)	41,6 (3,6)	0,34
BMI, mean (SD)	21,2 (5,2)	20,3 (4,3)	0,21
Systolický tlak krvi (mmHg), mean (SD)	118,1 (5,01)	103 (6,02)	<0,005
Diastolický tlak krvi (mmHg), mean(SD)	68,04 (5,68)	61,2 (6,67)	<0,005
Celkový cholesterol, mmol/l, mean (SD)	4,84 (0,49)	3,70 (0,36)	<0,005
HDL, mmol/l, mean (SD)	1,26 (0,27)	1,27 (0,26)	0,81
LDL, mmol/l, mean (SD)	3,25 (0,58)	2,01 (0,39)	<0,005
Triacylglyceroly, mmol/l, mean (SD)	1,31 (0,36)	0,49 (0,18)	<0,005
FW (mm/1. h)	48,45 (20,08)	7,33 (3,17)	<0,005
CRP (mg/l)	13,86 (9,39)	0,32 (3,19)	<0,005
FMD % {mean (SD); median; range}	6,39 % (4,78); 5,56; 0,3-13	10,18 % (1,62),9,6, 6,6-13,1	<0,01

JPSA: juvenilná psoriatická artritída; BMI: body mass index; FW: rýchlosť sedimentácie erytrocytov; CRP: C-reaktívny proteín; FMD %: post-okluzívna prietok-mediovaná vazodilatácia brachiálnej artérie

Antropometrické charakteristiky a laboratórne parametre detí s JPSA vo východiskovom štádiu a po 12 mesiacoch liečby biologickými preparátmi anti TNF- $\alpha$  uvádzame v tabuľke č. 2. Počas sledovaného jednoročného obdobia hladina celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov však na liečbe biologikami signifikantne poklesla ( $p \leq 0,005$ ). Významne sa zlepšila aj endotelová funkcia (FMD %,  $p < 0,01$ ). Rovnako sme po 12-mesačnej liečbe etanerceptom zaznamenali v sledovanej skupine detí s JPSA významný pokles nešpecifických zápalových markerov a hodnôt tlaku krvi ( $p \leq 0,005$ ).

## Diskusia

Pacienti so psoriázou a psoriatickými artritídami majú vysoké riziko vzniku kardiálnych a iných vaskulárnych okluzívnych príhod, ktoré nemusí byť nutne spojené s koexistenciou tradičných rizikových KVS faktorov ako sú hypertenzia, diabetes, obezita, dylipidémia, či fajčenie [17]. Existujú dôkazy o tom, že systémový zápal samotný, zmenené cytokínové indexy a alterovaný oxidatívno-anti-oxidatívny status predstavujú rovnako významné promotory pre iniciáciu a progresiu aterosklerózy [18]. Prozápalové cytokíny, vrátane TNF- $\alpha$ , vznikajúce u týchto pacientov v synoviovom tkanive, sú totiž schopné vyvolať zmeny vo vzdialených orgánoch a zapríčiniť tak genézu celého spektra proaterogénnych zmien [17]. Systémový zápal tiež môže viesť k štrukturálnym zmenám lipoproteínov a vyústiť do nepriaznivého, takzvaného proaterogénneho lipoproteínového fenotypu, charakterizovaného znížením HDL cholesterolu, zvýšenou koncentráciou triacylglycerolov a eleváciou hodnôt LDL cholesterolu [19]. TNF- $\alpha$  navyše zvyšuje hladinu PAI-1, ktorý potláča aktivitu tkanivového

typu plasminogén-aktivátora. Z tohto dôvodu môže dôjsť k poruche fibrinolýzy a k narušeniu inhibície zrážania krvi [20]. Prozápalové cytokíny tiež môžu navodiť stav inzulínovej rezistencie a z tohto premeniacu kaskádu metabolických dôsledkov [21, 22]. Javí sa teda, že kumulatívne poškodenie endotelu, vyvolané samotným zápalom, skutočne môže mať za následok predčasný rozvoj subklinickej aterosklerózy už u detí a to aj v prípade absencie tradičných KVS rizikových faktorov v nízkych vekových skupinách. Hoci mnoho autorov popisuje významnú redukciu KVS rizika u dospelých pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou [20, 23] vplyvom anti TNF- $\alpha$  liečby, takto zamerané štúdie vo vzťahu k pediatrickej populácii prakticky absentujú. V našom súbore deklaruje prítomnosť endotelovej dysfunkcie sprevádzanú iniciáciou ľahkých posunov lipidovom spektre vo východiskovom štádiu vysokej aktivity reumatického procesu už u detí. Avšak zároveň môžeme konštatovať, že počas jednoročného liečebného zásahu preparátmi anti TNF- $\alpha$  sme v tejto skupine detí pozorovali štatisticky nielen významný pokles sledovaných proaterogénnych parametrov ale aj plnú úpravu endotelovej funkcie.

## Záver

Záverom môžno uviesť, že chronický systémový zápal značne ovplyvňuje vznik prematúrnej aterosklerózy u pacientov s JPSA už v priebehu detstva. Včasnou a primeranou liečbou však možno už po jednom roku anti TNF- $\alpha$  terapie významne potlačiť nielen aktivitu choroby, ale i dosiahnuť plnú reverzibilnosť endotelovej funkcie a iniciálnych metabolických posunov. Benefitom sa javí byť perspektíva významného zníženia kardiovaskulárneho rizika po prechode do dospelosti.

**Tabuľka č. 2 •** Vybrané charakteristiky s JPSA v porovnaní pred zahájením biologickej liečby a po 12-mesačnej liečbe etanerceptom

Premenná	Čas 0	Po 12-mesačnej liečbe	P
Výška (cm), mean (SD)	147,1 (7,2)	152,8 (7,1)	0,16
Hmotnosť (kg), mean (SD)	43,7 (5,2)	47,8 (2,9)	0,13
BMI, mean (SD)	21,2 (5,2)	21,4 (3,1)	0,83
Systolický tlak krvi (mmHg), mean (SD)	118,1 (5,01)	106 (3,44)	<0,005
Diastolický tlak krvi (mmHg), mean (SD)	68,04 (5,68)	60,0 (7,1)	<0,005
Celkový cholesterol, mmol/l, mean (SD)	4,84 (0,49)	3,50 (0,33)	<0,05
HDL, mmol/l, mean (SD)	1,26 (0,27)	1,25 (0,34)	0,86
LDL, mmol/l, mean (SD)	3,25 (0,58)	2,22 (0,13)	<0,01
Triacylglyceroly, mmol/l, mean (SD)	1,31 (0,36)	0,59 (0,14)	<0,01
FW (mm/h)	48,45 (20,8)	10,15 (3,26)	<0,005
CRP (mg/l)	13,86 (9,39)	0,39 (0,49)	<0,005
FMD % {mean (SD); median; range}	6,39 % (4,78); 5,56; 0,3-13	9,32 % (2,85); 8,9; 6,1-13,0	<0,005

BMI: body mass index; FW: rýchlosť sedimentácie erytrocytov; CRP: C-reaktívny proteín; FMD%: post-okluzívna prietok-mediovaná vazodilatácia brachiálnej artérie



# Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



Vylepšené aplikačné pero MYCLIC

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg alebo 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu. **Charakteristika:** Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu. **Farmakoterapeutická skupina:** Imunosupresívum, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB01. **Terapeutické indikácie:** Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatrická psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. **Deti a dospievajúci:** juvenilná idiopatická artritída (vek  $\geq$  2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zväziť, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek  $\geq$  6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbe TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovačie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli deti pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférie demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Použitie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** *Veľmi časté:* infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitída, cystitída, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonstitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpuštený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británie. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg S.A., tel.: +421-2-3355 5500.

References: 1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-1410.



PFIZER Luxembourg S.A., o. z.  
Pribinova 25, 811 09 Bratislava  
tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499, www.pfizer.sk



## Literatúra

1. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007, 157: 68-73.
2. Naldi L, Mercuri SR: Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010, 23: 114-118.
3. Ulusoy RE, Karabudak O, Yokusoglu M et al: Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis. *Rheumatol Int* 2010, 30: 479-483.
4. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA et al: Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010, 162: 633-636.
5. Boccardi D, Menni S, La VC et al: Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009, 161: 484-486.
6. Zhu KJ, He SM, Zhang C et al: Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol* 2012, 39: 181-183.
7. Koebnick C, Black MH, Smith N et al: The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr* 2011, 159: 577-583.
8. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M et al: Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011, 270: 147-157.
9. Brauchli YB, Jick SS, Meier R: Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol* 2008, 159: 1331-1337.
10. del Rincon I, Williams K, Stern MP et al: Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 1833-1840.
11. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007, 115: 1285-1295.
12. Rubinshtein R, Kubin JT, Soffler M et al: Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010, 31: 1142-1148.
13. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31: 390-392.
14. Giannini EG, Ruperto N, Ravelli A et al: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997, 40: 1202-1209.
15. Singh G, Athreya BH, Fries JF et al: Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 1761-1769.
16. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 257-265.
17. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc* 2006, 292: 1735-1741.
18. Sattar N, McCarey DW, Capell H et al: Explaining how "highgrade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003, 108, 2957-2963.
19. Woo P: Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002, 4: 452-457.
20. Rotter V, Nagaev I, Smith U: Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278: 45777-45784.
21. Sherer Y, Shoenfeld Y: Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2: 99-106.
22. Vojtková J, Čiljaková M: Diabetes mellitus typu 1 a endokrinný systém. *Pediatrica (Bratisl)* 2013, 8(2), 103-107.
23. Churton S, Brown L, Shin TM, Korman NJ: Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular diseases? *Drugs* 2014, 74: 169-182.

*Táto práca bola podporená Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky. Grant č. 2012/28-UKMA-5.*