

Rekomendacje ASAS/EULAR dotyczące leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – uaktualnienia z 2010 r.

dr n. med. Aleksandra Kotczewska
Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Opracowano na podstawie: Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.

W majowym numerze „Annals of the Rheumatic Diseases” opublikowano aktualne zalecenia Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society (ASAS) i European League Against Rheumatism (EULAR) dotyczące leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), ustalone na spotkaniu ekspertów w Zurychu w lutym 2010 r. Rekomendacje dotyczą leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego chorych w każdym wieku, spełniających nowojorskie kryteria rozpoznania ZZSK z 1984 r., niezależnie od występowania objawów pozastawowych. Poprzednie zalecenia pochodzą z 2006 r.¹ Aktualne zawierają 11 punktów, w tym dwa nowe, dotyczące leczenia pacjentów z objawami pozastawowymi oraz rozpoznawania objawów niezwiązanych z procesem zapalnym, takich jak osteoporoza.

Rozpoznanie ZZSK ustala się na podstawie objawów klinicznych i badania radiologicznego stawów krzyżowo-biodrowych. Obecnie chorobę rozpoznaje się, jeśli spełnione są tzw. zmodyfikowane kryteria nowojorskie z 1984 r.² Zgodnie z nimi w celu ustalenia pewnego rozpoznania konieczne jest stwierdzenie na podstawie przeglądowego zdjęcia RTG zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych (*sacroiliitis*): obustronnych 2. stopnia, określanych jako występowanie sklerotyzacji podchrzęstnej i nierówności szpar stawowych, lub jednostronnych co najmniej 3. stopnia, w których stwierdza się obecność wyraźnej sklerotyzacji, nadżerek i pojedynczych mostów kostnych.

U około 36% chorych objawy *sacroiliitis* w badaniu RTG są widoczne jednak dopiero po 5 latach trwania choroby. W 2009 r. opracowano kryteria klasyfikacyjne osiowych postaci spondyloartropatii, uwzględniające m.in. rozpoznawanie wczesnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w badaniach obrazowych metodą rezonansu magnetycznego.³ Poza badaniami obrazowymi podstawowym badaniem jest ustalenie, czy występuje antygen HLA-B27. U pacjentów z zapalnym bólem kręgosłupa, u których choroba rozpoczęła się przed 45. r.ż. oraz stwierdza się zmiany *sacroiliitis*, do rozpoznania spondyloartropatii osiowej wystarczy obecność tylko jednego dodatkowego objawu. Natomiast przy braku zmian w stawach krzyżowo-biodrowych, ale przy obecności antygenu HLA-B27 konieczne jest występowanie dwóch innych objawów choroby. Tak opracowane kryteria umożliwiają wczesne rozpoznanie i wczesne leczenie

pacjentów z chorobą o dużej aktywności. W omawianym artykule rekomendacje dotyczą jednak pacjentów z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie kryteriów z 1984 r.

W aktualnych zaleceniach ASAS i EULAR częściowo zmieniono ustalenia z 2006 r.¹ Podkreślono znaczenie leczenia niefarmakologicznego: edukacji, regularnych ćwiczeń, fizjoterapii, pomocy stowarzyszeń i grup wsparcia. Ustalono, że w przypadku choroby o dużej aktywności niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować nieprzerwanie, uwzględniając oczywiście ryzyko występowania objawów niepożądanych. Uważa się, że takie stałe leczenie NLPZ może zapobiegać powstawaniu nowych skostnień, a więc zmniejszać progresję zmian radiologicznych.⁴ Terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD – *disease modifying antirheumatic drug*) nie jest skuteczna w osiowej postaci choroby, ale sulfasalazyna może zapobiegać zapaleniom błony naczyniowej oka.

Z grupy leków biologicznych w ZZSK skuteczne są inhibitory TNF- α . Znaczną poprawę stwierdza się u pacjentów z wczesną postacią ZZSK, ale u osób, u których choroba trwa długo, poprawa również jest znacząca. Korzystna może być zmiana leku na inny z tej grupy, szczególnie w sytuacji, gdy pierwszy przestaje być skuteczny. Niestety w Polsce programy terapeutyczne z zastosowaniem inhibitora TNF- α nie przewidują takiej zamiany – u pacjentów, u których nie stwierdza się odpowiedniej, określonej przez program terapeutyczny Narodowego Funduszu Zdrowia poprawy, leczenie musi być zakończone. Wyjątkiem są pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Bardzo istotne dla osób z wczesną postacią spondyloartropatii są zalecenia ASAS z 2010 r. dotyczące stosowania inhibitorów TNF- α .⁵ Takie leczenie można rozpocząć już u pacjentów, którzy spełniają nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej,³ a w których przypadku nie ustalono rozpoznania postaci choroby, np. ZZSK. Większość pozostałych kryteriów kwalifikujących do leczenia biologicznego pozostaje niezmienną, ale skrócono minimalny czas stosowania każdego z dwóch NLPZ z 3 miesięcy do 4 tygodni. W Polsce nadal jednak nie zmieniono kryteriów kwalifikujących do leczenia biologicznego.

Nową kwestią, uwzględnioną w omawianych zaleceniach, jest leczenie objawów pozastawowych i chorób współistniejących z ZZSK. Uważa się, że leczeniem fuszczyca, zapalenia błony naczyniowej oka oraz chorób zapalnych jelit powinni zajmować się właściwi specjaliści, natomiast kwestia profilaktyki osteoporozy i chorób układu krążenia należy do reumatologa. Stwierdzono również, że nie tylko profilaktyka i terapia kardiologiczna, ale również intensywne leczenie ZZSK zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe.

Nowe zalecenie mówi o tym, że objawy inne niż zapalne, zmieniające przebieg choroby, takie jak złamania osteoporozyczne trzonów kręgowych, powinny być właściwie diagnozowane i leczone. Wcześniej twierdzono, że nie należy wykonywać badania RTG kręgosłupa częściej niż co 2 lata, ale takie badanie jest konieczne w uzasadnionych przypadkach.

Z poprzednich rekomendacji z 2006 r. nadal aktualne pozostaje zalecenie dotyczące leczenia glikokortykosteroidami. Leki te mogą być skuteczne, jeśli podawane są miejscowo, we wstrzyknięciach, natomiast zasadność stosowania ich ogólnoustrojowo w spondyloartropatiach osiowych nie znalazła potwierdzenia w badaniach klinicznych. Stosowanie leków przeciwbólowych, takich jak paracetamol czy tramadol, wskazane jest u pacjentów, u których inne sposoby leczenia (NLPZ, glikokortykosteroidy) nie zmniejszają bólu, są źle tolerowane lub przeciwwskazane. Zalecanym leczeniem operacyjnym jest endoprotezoplastyka stawów biodrowych (u osób z zaawansowanymi zmianami w stawach biodrowych), osteotomia korekcyjna kręgosłupa (u pacjentów ze znaczną deformacją i ograniczonym polem widzenia) oraz operacje naprawcze kręgosłupa (u osób ze złamaniami trzonów kręgowych z towarzyszącymi objawami neurologicznymi).

Omawiane zalecenia dotyczą tylko pacjentów z ustalonym rozpoznaniem ZZSK. W przyszłości należy się spodziewać zaleceń ASAS/EULAR dotyczących postępowania w przypadku innych seronegatywnych spondyloartropatii. Pacjenci z wczesną postacią i dużą aktywnością (BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index] >4,0) spondyloartropatii osiowej w świetle nowych wytycznych uzyskali już jednak możliwość leczenia biologicznego. Mamy nadzieję, że tak się stanie również w Polsce.

Piśmiennictwo:

1. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
2. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-68.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part III): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
4. Vanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
5. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-908.

Zastosowanie nezyrytydu w leczeniu ostrej zdekompensowanej niewydolności serca



dr n. med. Robert Zymlński
Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca,
Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:32-43.

Nezyrytyd, rekombinowany ludzki peptyd natriuretyczny typu B (rhBNP), jest stosowany w leczeniu ostrej niewydolności

serca w celu zmniejszenia duszności. Omawiane badanie ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial) miało zweryfikować skuteczność i bezpieczeństwo (w tym wpływ na funkcję nerek) terapii tym lekiem.

Metoda: Było to kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Analiza obejmowała 7141 pacjentów z objawami ostrej niewydolności serca, u których przez 24-168 h stosowano standardową terapię w skojarzeniu z nezyrytydem albo z placebo. Głównymi punktami końcowymi badania były: zmiany nasilenia duszności oceniane samodzielnie przez pacjenta (w 6. oraz 24. godzinie od rozpoczęcia leczenia, ocena wg 7-stopniowej skali Likerta) oraz łącznie konieczność ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 30 dni. Oceniano również wpływ nezyrytydu na funkcję nerek (wcześniejsze doniesienia przemawiały za możliwym pogorszeniem filtracji kłębuszkowej w trakcie terapii tym lekiem).

Wyniki: W grupie pacjentów przyjmujących nezyrytyd obserwowano tendencję do znaczącego zmniejszenia duszności w zaplanowanych interwałach czasowych w porównaniu z grupą kontrolną: w 6. godzinie odpowiednio: o 44,5% v. 42,1%; $p=0,03$, w 24. godzinie: o 68,2% v. 66,1%, $p=0,007$. Różnice nie osiągnęły jednak zakładanego poziomu istotności ($p \leq 0,005$ dla obu grup oraz $p \leq 0,0025$ dla każdej z nich).

Częstość ponownej hospitalizacji lub zgonu w okresie 30 dni (niezależnie od przyczyny) w obu grupach nie różniły się istotnie i wynosiły: 9,4% (nezyrytyd) i 10,1% (placebo) (95% CI; -2,1-0,7; $p=0,31$). Nie odnotowano istotnej różnicy w liczbie zgonów: 3,6% (nezyrytyd) v. 4,0% (placebo) (95% CI; -1,3-0,5). Nie stwierdzono także istotnej różnicy w pogorszeniu funkcji nerek w obu grupach (definiowanej jako spadek eGFR o >25% w stosunku do filtracji wyjściowej): 31,4% v. 29,5% (OR 1,09; 95% CI; 0,98-1,21; $p=0,11$). Istotnie wyższy był odsetek hipotonii (objawowych i bezobjawowych) w grupie chorych leczonych nezyrytydem w stosunku do grupy kontrolnej (26,6% v. 15,3%; $p < 0,001$).

Wnioski: Stosowanie nezyrytydu w uzupełnieniu standardowej terapii ostrej niewydolności serca nie wpływa na śmiertelność oraz częstość ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Lek ten ma niewielką przewagę nad placebo w zmniejszeniu duszności. Nie prowadzi on do pogorszenia funkcji nerek, jednak podczas terapii obserwuje się większy odsetek hipotonii. Uzyskane dane zdaniem autorów nie mogą być przesłanką do rutynowego stosowania tego leku w terapii ostrej niewydolności serca.

Komentarz:

Leczenie ostrej niewydolności serca jest ciągle ogromnym wyzwaniem. Dane epidemiologiczne nie pozostawiają żadnych złudzeń co do rozmiaru tego problemu. W populacji pacjentów z ostrą niewydolnością serca śmiertelność wewnątrzszpitalna utrzymuje się od około 10 lat na poziomie 5-15%. Niepokojąco