

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Kandidát: Mgr. Karel Hloch

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.; doc. MUDr. Tomáš Soukup (konzultant), Ph.D.;

PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D. (konzultant)

Název disertační práce: [Vybrané aspekty léčby metotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou](#)

Úvod a cíle

Revmatoidní artritida (RA) je autoimunitní onemocnění spojené s chronickým zánětem kloubů, které způsobuje jejich otok a bolest. Prevalence tohoto onemocnění je v obecné populaci přibližně 1 %. Vyšší morbidita a úmrtnost u pacientů s RA je spojena se zvýšenou zánětlivou aktivitou související s kardiovaskulárními onemocněními (KVO). Metotrexát (MTX), léčivo s imunosupresivní aktivitou, je lékem první volby při léčbě RA. Zdá se, že jeho hlavní protizánětlivý účinek je zprostředkován zvýšeným uvolňováním purinového nukleosidu adenosinu. Stav pacientů se zánětlivými onemocněními je ovlivněn aktivací adenosinových receptorů A2a a A3. Vysoká spotřeba kofeinu (antagonisty adenosinových receptorů) může proto vést ke změně účinnosti léčby MTX. **1)** Cílem první, retrospektivně-prospektivní, observační, průřezové studie bylo zjistit, zda pacienti s RA, kteří nebyli léčeni MTX (skupina MTX 0) v čase zařazení do studie, byli ve vyšším riziku KVO než pacienti užívající MTX v období sběru dat (skupina MTX 1). **2)** Cílem druhé studie bylo zjistit vliv příjmu kofeinu na terapeutický účinek MTX u pacientů s RA rozdělených dle genotypů pro adenosinový receptor ADORA2A.

Metodika

1) Do studie bylo zařazeno celkem 125 pacientů, u kterých byly požadované údaje získány z lékařské dokumentace a zároveň byly využity informace získané při vyšetřeních pacientů během pravidelných kontrol v revmatologických poradnách. **2)** 82 pacientů s RA bylo dichotomizováno

do skupin na základě jejich týdenního příjmu kofeinu s prahovou hodnotou 700 mg. K stanovení aktivity onemocnění bylo využito skóre aktivity nemoci 28 (DAS28) $\leq 2,6$ remise; $> 2,6$ a $\leq 3,2$ nízká aktivita; $> 3,2$ a $\leq 5,1$, střední aktivita; $> 5,1$, vysoká aktivita. Pacienti byli dále genotypováni pomocí alelické diskriminace qPCR pro adenosinový receptor ADORA2A a jeho polymorfismů *rs2298383*, *rs3761422*, *rs2267076* a *rs2236624*.

Výsledky

1) Nižší zastoupení kompozitního cíle složeného z jakéhokoli KVO bylo pozorováno u pacientů ve skupině MTX 1 v porovnání se skupinou MTX 0 (18,8 % vs. 40,0 %, OR 0,35; $p=0,017$) s nesignifikantním trendem po adjustaci pro léčbu, ve které se jednotlivé skupiny pacientů statisticky lišily v rámci vstupních parametrů (tj. leflunomid, jiná než anti TNF α biologická léčba, beta blokátory). Statisticky významný rozdíl byl dále zjištěn v případě nižšího výskytu infarktů myokardu (MI) ve skupině MTX 1 ve srovnání se skupinou MTX 0 (3,5 % vs. 14,3 %, OR 0,22; $p=0,046$). Ve skupině MTX 1 byla zaznamenána 4 úmrtí (4,7 %) ve srovnání se 7 (20,0 %) ve skupině MTX 0 (OR 0,20; $p=0,015$). **2)** Byla zjištěna významně vyšší aktivita onemocnění u dosud neléčených pacientů pomocí MTX ve skupině s vyšším příjmem kofeinu a CT genotypem ADORA2A *rs2298383*, *rs3761422* a *rs2267076* (OR 5,0; 95%CI 1,13-22,05, $p=0,03$, OR 5,0 95%CI 1,13-22,05, $p=0,03$ a OR 6,94; 95%CI 1,29 až 37,49, $p=0,02$, v uvedeném pořadí). V případě pacientů léčených MTX s vyšším příjmem kofeinu a CC genotypem pro ADORA2A *rs2236624* byla zjištěna statisticky významně vyšší aktivita onemocnění v porovnání s pacienty se stejným genotypem a nízkým příjmem kofeinu (OR 12,94; 95%CI 1,51-110,74, $p=0,019$).

Závěr

1) Naše výsledky ukazují, že pacienti, kteří nebyli léčeni MTX v čase zařazení do studie (MTX 0), mají statisticky vyšší riziko výskytu KVO a celkové mortality. Vysazení MTX by proto mělo být pečlivě zváženo a léčba by neměla být přerušena bez zřejmého důvodu. Na základě těchto výsledků tak v případě vysazení MTX doporučujeme přísnější kontrolu KVO. **2)** Zjistili jsme, že příjem kofeinu může významně ovlivnit aktivitu RA a léčebnou odpověď na MTX u pacientů se specifickými genotypy pro adenosinový receptor ADORA2A. K potvrzení našich zjištění jsou však k zapotřebí další studie s více pacienty.