

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:

SANDOZ A Novartis
Division

HLAVNÍ PARTNER

SANOFI GENZYME 

 NOVARTIS

MERCK



Pracujeme společně pro zdravější svět™

abbvie

Lilly

 **Biogen.**


L E O

Prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.,
Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.,
Doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.,
a kolektiv

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB

2. aktualizované a doplněné vydání

maxdorfjessenius

AUTOŘI

- **Prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.**, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- **Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.**, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- **Doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.**, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

RECENZENTI PRVNÍHO VYDÁNÍ

- **Doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.**, LF OU, Ostrava
- **MUDr. Marta Olejárová, CSc.**, Revmatologický ústav, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Josef Zadražil, Pavel Horák, David Karásek a kol.

Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob, 2. aktualizované a doplněné vydání

© Josef Zadražil, Pavel Horák, David Karásek, 2015, 2019

© Jan Hugo, 2015, 2019 (Molekulární mechanismy účinku léků)

© Maxdorf, 2015, 2019

Illustrations © Maxdorf, 2015, 2019

Cover layout © Maxdorf, 2015, 2019

Cover photo (*left to right*) © iStockphoto.com / SusanneB, © iStockphoto.com / sudok1, © iStockphoto.com / urfinguss

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková redakce: **Mgr. Irena Kratochvílová**

Ilustrace: **MUDr. Jan Hugo, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Obálka: **MUDr. Jan Hugo**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-615-3

KOLEKTIV SPOLUAUTORŮ

- MUDr. Květoslava Aiglová, Ph.D., II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Barbora Bábková, Oční klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Kateřina Bouchalová, Ph.D., Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Miloslava Čelková, Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Ladislav Faltýnek, CSc., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Ladislava Fryšáková, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Dominika Goldmannová, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Jan Gregar, Ph.D., II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Antonín Hluší, Ph.D., Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Pavlína Hrabčíková, Oční klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Miroslav Hrubý, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc., Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., Dermatovenerologické oddělení, FN Brno
- MUDr. Eva Karásková, Ph.D., Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Anna Klíčová, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Michal Konečný, Ph.D., II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Zdenka Kosatíková, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- Doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno
- Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Jiří Orság, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Pavel Otruba, MBA, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc., Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Doc. MUDr. Vlastimil Procházka, CSc., II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Jana Procházková, Ph.D., Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D., Ústav imunologie LF UP a FN Olomouc
- Doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D., Hematoonkologická klinika a Ústav lékařské genetiky LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Markéta Schubertová, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Martina Skácelová, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Vladimíra Sládková, Ph.D., Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Andrea Smržová, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Martin Tichý, Ph.D., Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Martin Žurek, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

PŘÍLOHA „MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY ÚČINKU LÉKŮ“

- Text a ilustrace: MUDr. Jan Hugo, recenze: MUDr. Hana Cíferská, Ph.D., MUDr. Jan Vachek a MUDr. Jan Hugo, jr.

PŘEDMLUVA K 2. VYDÁNÍ

Vážené a milé kolegyně a kolegové, po čtyřech letech se Vám dostává do rukou druhé přepracované vydání monografie věnované současným možnostem farmakoterapie autoimunitních onemocnění. Krátký interval mezi prvním a druhým vydáním knihy svědčí o bouřlivém pokroku, kterým v současnosti tato oblast prochází. Stále je vkládáno obrovské úsilí do výzkumu patogeneze autoimunitních a autoinflamatorních chorob, které generuje v podstatě kontinuálně nové vědecké informace. Dosud je popsáno více než 80 systémových či orgánově specifických autoimunitních stavů. Jejich patogeneze je multifaktoriální a zahrnuje genetické a imunologické dispozice, stejně jako vlivy hormonální či faktory zevního prostředí, které vytvářejí „autoimunitní mozaiku“, termín zmiňovaný již před řadou let. Zátěž autoimunitních chorob je enormní jak z pohledu medicínského, tak ekonomického. Základní výzkum poskytuje významnou platformu pro vývoj nových molekul, které mají potenciál k ovlivnění imunitních dějů. Každým rokem se objevuje řada nových informací o efektu nových léčiv z klinických hodnocení a registrů autoimunitních chorob, vycházejí nová doporučení pro diagnostiku i léčbu či doporučení pro hodnocení efektu léčby. Z tohoto pohledu se najednou období čtyř let ukazuje být poměrně dlouhou dobou, během které se objevila řada nových poznatků. Připočteme-li k tomu fakt, že původní vydání knihy bylo již vyprodáno, je nasnadě, že autoři knihy byli vedeni snahou o aktualizaci své publikace dle současného stavu poznání a klinické praxe.

Ernest Witebsky a jeho žák Noel Rose stanovili již v roce 1957 čtyři základní znaky, které umožňují onemocnění označit za autoimunitní:

1. Poznání terče, cílové buňky, orgánu či tkáně, na který autoimunitní proces cílí
2. Poznání útočníka, to znamená protilátek či autoreaktivních T lymfocytů, které jsou v příčinné souvislosti se vznikem choroby
3. Možnost imunizace pokusného zvířete pomocí autoantigenů s vyvoláním choroby podobné lidské variantě
4. Vznik autoimunitní reakce u zdravého zvířete přenosem protilátek či T lymfocytů z nemocného jedince

Na základě této později ještě modifikované definice představují autoimunitní onemocnění velmi heterogenní skupinu chorob, jejichž společným rysem je přítomnost poškození tkání či orgánů prostřednictvím některých složek vlastního imunitního systému, který reaguje s vlastními antigeny. Jedná se o choroby, jejichž patogeneze není doposud zcela objasněna, i když nové poznatky přibývají závratným tempem. Autoimunitní mechanismy jsou patogenetickým podkladem vzniku řady často velmi odlišných chorob. U některých z nich je autoimunitní původ považován za nesporný (například idiopatické střevní záněty, revmatoidní artritida), u dalších je autoimunitní povaha pravděpodobná či možná (amyotrofická laterální skleróza). Autoimunitní pochody mohou mít rovněž úzký vztah k infekčním chorobám, které mohou u geneticky disponovaného jedince autoimunitní proces vyvolat (například séronegativní spondyloartritidy včetně ankylozující spondylitidy či revmatická horečka). Autoimunitní onemocnění jsou sice většinou chronicky probíhající choroby, ale mohou být v některých případech spojeny s akutním průběhem s rizikem bezprostřední manifestace orgánového či dokonce multiorgánového selhání. V řadě případů vedou k funkčnímu a morfologickému

postižení orgánů, k invaliditě a mohou podstatně zkrátit život postižených jedinců. Autoimunitní choroby lze dělit na orgánově specifické (například Hashimotova tyreoiditida, tyreotoxikóza, diabetes mellitus I. typu), tkáňově specifické (například roztroušená skleróza, Goodpastureův syndrom – poškození bazální membrány plicních alveolů a glomerulů) a orgánově a tkáňově nespecifické, kde dochází k poškození řady tkání lidského organismu (systémový lupus erythematoses).

Nesporný nárůst prevalence autoimunitních chorob, jehož jsme svědky, je v některých případech dáván do souvislosti s faktory životního prostředí či špatným načasováním kontaktu jedince s antigenem. V předchorobí pacientů mnohdy zjistíme stresovou situaci či jinou zátěž spouštějící klinickou manifestaci choroby. Iniciální impuls vede k řadě změn, které zahrnují například molekulární mimikry a konformační změny antigenních epitopů. Následná imunitní deregulace může vést u disponovaných jedinců k autoimunitní odpovědi s tvorbou autoprotilátek. Příkladem je tvorba protilátek proti cyckickým citrulinovým peptidům u revmatoidní artritidy jako důsledek citrulinace proteinů u geneticky disponovaných jedinců, tvorba protilátek stimulujících TSH receptor u Gravesovy-Basedowovy choroby nebo protilátek proti acetylcholinovému receptoru u myasthenia gravis.

V terapii autoimunitních chorob se objevují nové imunosupresivní či modulační preparáty, rozšiřuje se škála biologických preparátů jak originálních, tak biosimilárních. U mnoha léčiv se rozšiřuje spektrum indikací. Do popředí zájmu se dostávají mimo klasické imunosupresivní a biologické terapie také tzv. malé molekuly, inhibitory kináz, které rovněž cíleně zasahují do autoimunitních procesů. Cílem léčby je ve většině případů navození a udržení remise či nízké aktivity autoimunitní choroby a minimalizace rizika vzniku závažných komorbidit či nežádoucích účinků terapie. Léčba autoimunitních chorob je i nadále jednou z nejnáročnějších oblastí medicíny, a to jak z pohledu intelektuálního nasazení lékařů, tak z pohledu ekonomické náročnosti. Řada nových léčiv se v České republice nasazuje v rámci tzv. centrové léčby, což s sebou nese řadu otázek ohledně udržitelnosti tohoto systému. V současnosti probíhá proces výrazného přehodnocení cen mnoha biologických preparátů. Lze velmi realisticky očekávat výrazné zvýšení dostupnosti těchto léčiv, zmírnění indikačních kritérií a preskripčních omezení.

Široký kolektiv původních autorů jsme vyzvali k tomu, aby se zamysleli nad překotným vývojem ve svých oborech a nad tím, zda původní text odpovídá dnešní době a praxi. Požádali jsme je o přepracování těch kapitol, které z pohledu dnešního dne seznaly podstatných změn. V řadě případů se jednalo o zásadní přepracování dotyčné kapitoly, jinde jsou změny spíše kosmetické, což odpovídá nerovnoměrnému vývoji v jednotlivých oblastech.

Kniha je určena nejen těm, kteří se diagnostikou a léčbou autoimunitních chorob zabývají v rámci své odbornosti, ale i všem ostatním, kteří tyto pacienty potkávají v ambulancích praktických lékařů či internistů či pohotovostí nebo na lůžkových odděleních nemocnic a kteří se s touto problematikou budou stále více setkávat. Autoři se pokusí ukázat léčbu autoimunitních chorob v širších souvislostech včetně problematiky neurologické, oftalmologické či dermatologické.

Závěrem je naší milou povinností poděkovat všem autorkám a autorům a koordinátorům jednotlivých kapitol za pečlivou práci a maximální snahu vyhovět požadované struktuře jednotlivých kapitol, oběma recenzentům za důsledné pročtení díla a cenné rady a připomínky, MUDr. Janu Hugovi a všem redaktorkám a redaktorům z nakladatelství Maxdorf Jessenius za vzornou a svědomitou spolupráci. Konečně je nezbytné poděkovat také sponzorům, bez jejichž přispění by nebylo možno knihu vydat.

J. Zdražil, P. Horák, D. Karásek

PŘEDMLUVA K 1. VYDÁNÍ

Vážení a milí kolegové, dostává se vám do rukou první vydání nově koncipované interdisciplinární monografie, která pojednává o moderní léčbě autoimunitních onemocnění.

Autoimunita je proces, při kterém reagují některé složky imunitního systému se strukturami vlastního organismu, a zpravidla je tím poškozuje. Jedná se o imunitní odpověď na vlastní antigeny. Opačným pólem autoimunity je autotolerance, schopnost organismu tolerovat vlastní antigenní struktury. Porucha autotolerance, ke které může dojít různým mechanismem, je příčinou vzniku autoimunity. Jedná se o choroby, jejichž patogenese není doposud zcela objasněna, i když stále přibývají nové poznatky. Důvody vzniku autoimunitní choroby mohou být velice různorodé. Některé z nich jsou způsobené mutacemi v genomu či vrozenou dysfunkcí imunitního systému. Jiné však vznikají až během života, například vlivem UV záření, farmak a jiných chemických látek či hormonálních poruch. Autoimunitní mechanismy jsou patogenetickým podkladem vzniku řady chorob, u některých z nich je autoimunitní původ považován za nesporný (například idiopatické střevní záněty, revmatoidní artritida), u dalších se o autoimunitní povaze spekuluje (amyotrofická laterální skleróza). Autoimunitní pochody mohou mít rovněž úzký vztah k infekčním chorobám, které mohou v geneticky disponovaném jedinci autoimunitní proces vyvolat (například séronegativní spondyloartritidy včetně ankylozující spondylitidy či revmatická horečka).

Autoimunitní onemocnění jsou většinou chronicky probíhající choroby, které vedou k funkčnímu i morfologickému postižení řady orgánů, často i k invaliditě a většinou zkracující život postižených jedinců. Jde o velmi heterogenní skupinu chorob, které mohou probíhat pod obrazem orgánově či tkáňově specifického postižení nebo mohou mít systémový charakter. Autoimunitní choroby lze tedy dělit na orgánově specifické (například autoimunitní tyreoiditida, diabetes mellitus I. typu), tkáňově specifické (například roztroušená skleróza, Goodpastureův syndrom – poškození bazální membrány plicních alveolů a glomerulů) a orgánově a tkáňově nespecifické, kde dochází k poškození řady tkání lidského organismu (systémový lupus erythematoses).

Nárůst prevalence autoimunitních chorob je v některých případech dáván do souvislosti s různými polutanty životního prostředí či špatným načasováním kontaktu jedince s antigenem. V předchorobí nemocných mnohdy zjistíme stresovou situaci či jinou zátěž spouštějící klinickou manifestaci choroby. Iniciální impuls vede k řadě změn, které zahrnují např. molekulární mimikry a konformační změny antigenních determinant (epitopů). Následkem je imunitní deregulace, která u predisponovaných jedinců vede k autoimunitní odpovědi s tvorbou autoprotilátek. Příkladem je tvorba protilátek proti cyklickým citrulinovým peptidům u revmatoidní artritidy jako důsledek citrulinace proteinů u disponovaných jedinců, tvorba autoprotilátek stimulačních TSH receptor u Gravesovy–Basedowovy choroby nebo protilátek proti acetylcholinovému receptoru u myasthenia gravis.

K sepsání této monografie se sešel velmi široký kolektiv lékařů nejen internistů, respektive revmatologů, endokrinologů, gastroenterologů, kardiologů, hematologů a nefrologů, ale také odborníků zabývajících se autoimunitními stavy v neurologii a dermatovenerologii. Všechny autory vedla poctivá snaha přiblížit lékařům

nové poznatky, pokud se týká etiologie, patogeneze a zejména současné možnosti léčby těchto onemocnění. Problematika léčby autoimunitních onemocnění patří v interní medicíně i v ostatních medicínských disciplínách k terapeuticky nejnáročnějším. Výzkum těchto onemocnění přinesl mnoho nových informací a mnohdy objasnil nové patogenetické mechanismy, které se staly základem pro cílené terapeutické zásahy do imunologických procesů.

Intervence do nevhodných reakcí imunitního systému je stále cílenější ve snaze dosáhnout nejlepšího léčebného efektu se současnou minimalizací rizika nežádoucích účinků. S novými poznatky se tak objevují i nové preparáty a mění se zažitá terapeutická schémata. V jednotlivých kapitolách jsou popsány indikace a komplikace klasické imunosupresivní léčby, novějších imunosupresivních léčiv a také biologická terapie, která často zcela změnila možnosti příznivého ovlivnění řady autoimunitních onemocnění. Součástí terapeutického procesu může být také léčba neimunosupresivní, zasahující do patogenetických mechanismů, či léčba substituční a symptomatická. Cílem léčebného úsilí je navození remise onemocnění a jeho stabilizace, omezení rizika invalidity a v optimálním případě i zachování pracovní schopnosti a soběstačnosti.

Vzhledem k dynamickému vývoji medicíny, především na poli farmakoterapie, jsme si vědomi, že podávané informace jsou časově omezené. S výsledky nových studií a klinických hodnocení se budou měnit některé priority léčebných postupů, budou přibývat další nové léky a budou se modifikovat i indikace stávajících preparátů. Je potřeba také zmínit, že v současnosti patří některé léky používané k léčbě autoimunitních onemocnění k ekonomicky náročným léčebným prostředkům. Proto je jejich podávání soustředěno do specializovaných center, která garantují jejich účelné využití. Lze předpokládat, že do budoucna cena těchto preparátů klesne a léky se stanou dostupnější širšímu okruhu pacientů. Již dnes se na trhu objevují biosimilární molekuly, které mohou výrazným způsobem pomoci zvýšit dostupnost biologické léčby širšímu okruhu nemocných. Základní znalosti jejich používání se tak stanou nezbytnou součástí vzdělání lékařů mnoha oborů. Kniha je rovněž určena lékařům, kteří se diagnostikou a léčbou autoimunitních chorob zabývají v rámci své odbornosti. Autoři se pokusí ukázat jim problematiku v širších souvislostech a v příbuzných specializacích. Byli bychom rádi, kdyby čtenáři knihu vnímali jako praktickou příručku v jejich každodenní praxi s tím, že jen další soustavné vzdělávání povede k získání nových, aktuálních informací, které budou současný stav poznání nadále rozvíjet.

Závěrem je naší povinností poděkovat všem autorům a koordinátorům jednotlivých kapitol za pečlivou práci a maximální snahu vyhovět požadované struktuře jednotlivých kapitol, recenzentům MUDr. Martě Olejárové, CSc., a doc. MUDr. Arnoštovi Martínkovi, CSc., za důsledné přečtení díla a cenné rady a připomínky, MUDr. Janu Hugovi a všem redaktorkám a redaktorům z nakladatelství Maxdorf Jessenius za vzornou a velmi svědomitou spolupráci. Konečně je nezbytné poděkovat také sponzorům, bez jejichž přispění by nebylo možno knihu vydat.

J. Zadražil, P. Horák, D. Karásek

OBSAH

| | |
|---------------------------------|---|
| Předmluva k 2. vydání | 6 |
| Předmluva k 1. vydání | 8 |

I NEFROLOGIE

| | | |
|----|---|-----|
| 1 | Postinfekční glomerulonefritida | 20 |
| 2 | Granulomatóza s polyangiitidou | 26 |
| 3 | Mikroskopická polyangiitida | 33 |
| 4 | Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou | 38 |
| 5 | Antirenální glomerulonefritida a Goodpastureova nemoc. | 45 |
| 6 | IgA nefropatie | 50 |
| 7 | Membranózní nefropatie | 62 |
| 8 | Membranoproliferativní glomerulonefritida | 73 |
| 9 | Minimální změny glomerulů | 81 |
| 10 | Idiopatická fokálně segmentální glomeruloskleróza | 89 |
| 11 | Akutní intersticiální nefritida | 97 |
| 12 | Syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy | 105 |
| 13 | Protilátkami zprostředkovaná rejeckce transplantované ledviny | 110 |

II REVMATOLOGIE

ZÁNĚTLIVÁ REVMATICKÁ ONEMOCNĚNÍ

| | | |
|----|---|-----|
| 14 | Revmatoidní artritida | 122 |
| 15 | Juvenilní idiopatická artritida | 132 |
| 16 | Ankylozující spondylitida | 141 |
| 17 | Psoriatická artritida. | 151 |
| 18 | Stillova choroba dospělých | 161 |
| 19 | Revmatická horečka. | 166 |

SYSTÉMOVÁ ONEMOCNĚNÍ POJIVA

| | | |
|----|---|-----|
| 20 | Systémový lupus erythematoses | 170 |
| 21 | Antifosfolipidový syndrom | 183 |
| 22 | Sjögrenův syndrom | 191 |
| 23 | Sklerodermie | 197 |
| 24 | Idiopatické myozitidy | 206 |
| 25 | Smíšené a nediferencované onemocnění pojiva | 215 |
| 26 | Relabující polychondritida | 218 |
| 27 | Eozinofilní fasciitida | 222 |

VASKULITIDY

| | | |
|----|---|-----|
| 28 | Obrovskobuněčná (temporální) arteriitida a polymyalgia rheumatica | 224 |
| 29 | Takayasuova arteriitida | 228 |
| 30 | Kawasakiho choroba | 232 |
| 31 | ANCA asociované vaskulitidy | 236 |
| 32 | Polyarteriitis nodosa | 237 |
| 33 | Behçetova choroba | 241 |
| 34 | Kryoglobulinemická vaskulitida | 246 |
| 35 | Coganův syndrom | 250 |

OFTALMOLOGICKÉ MANIFESTACE AUTOIMUNITNÍCH REVMAICKÝCH CHOROB

| | | |
|------|--|-----|
| 36 | Autoimunitní onemocnění oční rohovky | 253 |
| 36.1 | Periferní ulcerózní keratitida | 253 |
| 36.2 | Autoimunitní onemocnění oční skléry – skleritidy | 254 |
| 37 | Uveitidy u autoimunitních systémových onemocnění | 256 |

III ENDOKRINOLOGIE

| | | |
|----|--|-----|
| 38 | Autoimunitní tyreoiditida | 266 |
| 39 | Gravesova-Basedowova choroba | 274 |
| 40 | Endokrinní orbitopatie | 282 |
| 41 | Autoimunitní adrenalitida | 289 |
| 42 | Lymfocytární hypofyzitida | 294 |
| 43 | Autoimunitní postižení příštítných tělísek | 298 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 44 | Polyglandulární autoimunitní syndromy | 302 |
| 44.1 | Polyglandulární autoimunitní syndrom typu I | 302 |
| 44.2 | Polyglandulární autoimunitní syndrom typu II | 304 |

IV GASTROENTEROLOGIE

| | | |
|-----------|---|-----|
| 45 | Autoimunitní onemocnění jícnu, žaludku a tenkého střeva | 309 |
| 45.1 | Autoimunitní onemocnění jícnu – eozinofilní ezofagitida | 309 |
| 45.2 | Autoimunitní onemocnění žaludku – atrofická gastritida | 311 |
| 45.3 | Autoimunitní onemocnění tenkého střeva (mimo celiakii) – eozinofilní gastroenteritida | 314 |
| 45.4 | Autoimunitní enteropatie | 315 |
| 45.5 | Celiakie | 317 |
| 46 | Idiopatické střevní záněty | 322 |
| 47 | Autoimunitní onemocnění hepato-pankreato-biliární | 333 |
| 47.1 | Autoimunitní hepatitida | 333 |
| 47.2 | Autoimunitní pankreatitida | 340 |
| 47.3 | Primární sklerotizující cholangitida | 345 |
| 47.4 | Primární biliární cholangitida | 350 |

V HEMATOLOGIE

| | | |
|-----------|---|-----|
| 48 | Autoimunitní hemolytická anemie | 359 |
| 49 | Získané aplastické anemie | 364 |
| 50 | Imunitní trombocytopenie dospělých | 374 |
| 51 | Získaná hemofilie | 383 |

VI KARDIOLOGIE

| | | |
|-----------|--|-----|
| 52 | Dilatační kardiomyopatie a myokarditidy | 389 |
|-----------|--|-----|

VII NEUROLOGIE

| | | |
|-----------|---|-----|
| 53 | Roztroušená skleróza mozkomíšní | 397 |
| 54 | Neuromyelitis optica Devic | 409 |
| 55 | Demyelinizační polyradikuloneuritidy | 411 |
| 55.1 | Akutní zánětlivá polyneuropatie | 411 |
| 55.2 | Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie | 414 |
| 56 | Myasthenia gravis | 417 |

VIII DERMATOLOGIE

| | | |
|----|--|-----|
| 57 | Psoriáza | 424 |
| 58 | Pemphigus vulgaris | 437 |
| 59 | Bulózní pemfigoid | 445 |
| | Přehled použitých zkratk | 451 |
| | Příloha – Molekulární mechanismy účinku léků | 460 |
| | Léková příloha | 531 |
| | Seznam ilustrací | 548 |
| | Rejstřík | 549 |



I NEFROLOGIE

ÚVOD

Josef Zadražil

Glomerulonefritidy představují velmi heterogenní skupinu onemocnění, jejichž patogenese není doposud zcela objasněna, i když stále přibývají nové poznatky. Původní představa, že glomerulonefritidy jsou převážně imunokomplexová onemocnění, byla doplněna novými poznatky na molekulární úrovni. Byly identifikovány možné antigeny, z nichž některé jsou endogenní povahy a vedou ke tvorbě autoprotilátek. V poslední době je zdůrazňována patogenetická role infekce a autoimunity. Podle této hypotézy vede iniciální impuls k řadě změn, které zahrnují např. molekulární mimikry a konformační změny antigenních determinant (epitopů). Následkem je imunitní deregulace, která u geneticky predisponovaných jedinců vede k autoimunitní odpovědi s tvorbou autoprotilátek.

Imunoglobulin A (IgA) nefropatie, nejčastější primární glomerulopatie, je autoimunitní choroba, jejíž podstatou je tvorba specifických protilátek proti abnormálně glykosylovaným formám IgA1 (geneticky determinovaný deficit galaktózy v O-glykanech pantové oblasti IgA1). Dochází k tvorbě cirkulujících imunokomplexů, jejich ukládání v glomerulárním mezangiu a proliferaci extracelulární matrix. Jiným příkladem je membranózní nefropatie (MN), která je nejčastější příčinou primárního nefrotického syndromu u dospělých. Jde o autoimunitní onemocnění s tvorbou imunokomplexů, kde cílovým antigenem cirkulujících antipodocytních autoprotilátek je u většiny pacientů s idiopatickou membranózní neuropatií M-typ receptoru pro fosfolipázu A₂ (PLA₂R), který je normálně exprimován lidskými podocyty. ANCA-asociované vaskulitidy jsou charakterizovány přítomností protilátek proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů, které jsou dvojího typu: c-ANCA (proti proteináze 3) a p-ANCA (proti myeloperoxidáze). ANCA protilátky aktivují leukocyty k tvorbě reaktivních radikálů, k uvolnění lyzozomálních enzymů a k sekreci celé řady dalších zánětlivých mediátorů.

Akutní humorální rejekce (AMR) transplantované ledviny je významnou komplikací časného či pozdního potransplantačního období, která výrazně limituje dlouhodobé přežívání ledvinných štěpů. Nejedná se v pravém slova smyslu o autoimunitní onemocnění, neboť tvorba protilátek příjemcem graftu je cílena proti cizorodým antigenům dárce, ale svým charakterem a způsobem léčby do problematiky autoimunitních chorob v nefrologii nepochybně patří. Při imunitní reakci organismu hraje v případě AMR klíčovou roli B buněčná aktivace, která vede k produkci donor specifických protilátek (DSA), vážících se na HLA a non-HLA molekuly na cévním endotelu štěpu. Vazba protilátek na endotel a následná buněčná aktivace vedou k rozvoji kapilaritidy a tkáňovému poškození.

Skutečnost, že problematika autoimunitních chorob v nefrologii není probádána, dokumentuje vývoj názorů na FSGS. Hlavní roli v rozvoji proteinurie u tohoto syndromu hraje poškození podocytů. Je všeobecně akceptováno, že primární FSGS je důsledkem přítomnosti cirkulujícího faktoru, který ovlivňuje glomerulární permeabilitu. Pro tuto hypotézu svědčí např. často pozorovaná časná rekurence FSGS po transplantaci ledviny a remise proteinurie po plazmaferéze nebo imunoabsorpci. Na základě experimentálních a i některých klinických studií byl za příčinu primární FSGS označen solubilní receptor pro plazminogen urokinázového typu (suPAR). Podle současných názorů nemá však stanovení suPAR z řady důvodů pro rutinní klinickou praxi žádný význam a pro potvrzení jeho patogenetické role v rozvoji primární FSGS jsou potřebné další studie.

Dominantní důraz je v textu kladen na možnosti léčby autoimunitních glomerulopatií. Vedle základních terapeutických opatření zůstává u řady glomerulopatií v současné době základní léčbou podávání kortikoidů a/nebo kombinace kortikoidů a cytostatik. V jednotlivých kapitolách jsou popsány indikace a komplikace klasické imunosupresivní léčby, novějších imunosupresivních léčiv a také biologická terapie. Kromě vysokých

dávek intravenózních imunoglobulinů a anticytokinové terapie (anti-TNF α) v posledních letech přibývají také velmi pozitivní zkušenosti s rituximabem (chimérická humanizovaná protilátka proti antigenu CD20, který je exprimován na zralých B lymfocytech). Deplece B lymfocytů vede ke snížení tvorby autoreaktivních autoprotilátek a zabraňuje rozvoji orgánového poškození.

V souvislosti s novými léčebnými možnostmi a alternativními terapeutickými postupy u glomerulopatií je nutno si uvědomit, že onemocnění glomerulů jsou vzácná a dobře koncipované mezinárodní prospektivní randomizované kontrolované studie s dostatečným počtem homogenních souborů nemocných jsou proto ojedinelé. Nicméně potřeba těchto studií, které by vyhodnotily dlouhodobou efektivitu biologické léčby a případně i jiných terapeutických postupů v porovnání s klasickou imunosupresivní léčbou, je velmi naléhavá. Teprve na základě výsledků těchto studií bude možno vytvořit algoritmy pro optimální terapeutickou taktiku a strategii u glomerulopatií.

1 POSTINFEKČNÍ GLOMERULONEFRITIDA

Dominika Goldmannová

KLINICKÉ REPETITORIUM

Definice

- Postinfekční glomerulonefritida (GN) je akutní zánětlivé onemocnění ledvin spojené s předchozí nebo probíhající infekcí specifickými nefritogenními kmeny skupiny A beta-hemolytických *Streptococcus pyogenes* nebo *Staphylococcus aureus* a dále viry hepatitidy B, C, HIV, rickettsiemi, houbami a parazity.

Etiopatogeneze

- Onemocnění je charakterizováno tvorbou imunokomplexů v cirkulaci a in situ v ledvinách. Antigenní komponentu představuje část infekčního agens. Pro vznik poststafylokokové glomerulonefritidy je nutný prolongovaný výskyt antigenu.

Epidemiologie

- *Poststreptokoková glomerulonefritida* je nejčastější příčinou akutního onemocnění ledvin u dětí. Vyskytuje se hlavně v rozvojových zemích (9,5–28,5/100 tis.). Ve vyspělých zemích poklesla incidence v posledních 3 dekádách (0,3/100 tis.). Zvýšené riziko je u lidí nad 60 let a u dětí mezi 5 a 12 lety.
- *Poststafylokoková glomerulonefritida* se vyskytuje nejčastěji u lidí středního věku, zvláště s predisponujícími faktory ke stafylokokové infekci (diabetes mellitus, alkoholismus, intravenózní užívání drog, nádorové onemocnění apod.).

Histologický obraz

- Ve světelné mikroskopii vidíme difuzní endokapilární proliferaci, hypercelularitu a exsudativní glomerulonefritidu.
- Imunofluorescence prokáže depozita C3 složky komplementu, C1q a imunoglobulinů. U poststafylokokové glomerulonefritidy vidíme granulární mezangium a barvení stěny glomerulu s obrazem „hvězdného nebe“.
- V elektronové mikroskopii nacházíme denzní depozita subepiteliálně – hump-shaped.

Klinické projevy

- Choroba se může manifestovat variabilně od asymptomatické mikroskopické hematurie až k plně vyjádřenému nefritickému syndromu (poststreptokoková – edémy 50 %, hematurie 30–50 %, arteriální hypertenze 50–90 %, poststafylokoková – edémy 50 %, hypertenze 30 %, hematurie nad 90 %, exacerbase nebo nově srdeční selhání).
- U poststreptokokové glomerulonefritidy zjišťujeme v předchorobí nejčastěji infekci horních cest dýchacích nebo kůže.
- U poststafylokokové glomerulonefritidy může být infekce lokalizována na kůži, v měkkých tkáních, plicích, srdci atd. Charakteristicky bývá infekce prolongovaná.

■ **Tabulka 1.1** Diagnostická kritéria poststafylokokové glomerulonefritidy

| Kritéria (minimálně 2) | |
|-------------------------|---------------------|
| hypokomplementemie | + potvrzená infekce |
| světelná mikroskopie | |
| imunofluorescence | |
| elektronová mikroskopie | |

Diagnóza

Mineralogram, kreatinin, komplement, albumin, proteinurie, moč, močový sediment, sérologie, kultivace.

- Poststafylokoková glomerulonefritida – přítomnost alespoň 2 kritérií z uvedených (tab. 1.1):
 - ~ hypokomplementemie
 - ~ endokapilární proliferace a exsudativní glomerulonefritida ve světelné mikroskopii
 - ~ C3 komplement v imunofluorescenční mikroskopii
 - ~ subendoteliální depozita hump-shaped v elektronové mikroskopii
 - + potvrzená infekce

Průběh

- Poststafylokoková glomerulonefritida – po eradikaci infekce dochází k normalizaci ledvinných funkcí, pokud nebylo přítomno předchozí onemocnění ledvin.
- Poststreptokoková glomerulonefritida – benigní průběh u dětí, u dospělých častěji přetrvává hypertenze, proteinurie a renální insuficience.

PROGNÓZA

- Kompletní remise postinfekční glomerulonefritidy je spojena s faktory: věk, ženské pohlaví, nižší hladina sérového kreatininu, absence imunokompromitovaného stavu.

TERAPIE

Cíle léčby

- Zaměřujeme se na eradikaci infekce a symptomatickou léčbu.

CAVE

- Imunosupresivní terapie není u akutní GN indikována.

ERADIKACE INFEKCE

- Antibiotika, případně chirurgická intervence v případech, kdy je nutná drenáž ložisek hnisu. Je nutná úprava dávky nefrotoxických antibiotik (peniciliny, cefalosporiny, vankomycin) podle aktuálních renálních funkcí, vyjma těžkého septického stavu, kde se vstupní dávky antibiotik neredukují.

STREPTOKOKOVÁ INFEKCE

- Nasazení antibiotik u streptokokové tonzilofaryngitidy se může řídit podle několika skórovacích systémů, např. Mclsaacova skóre (tab. 1.2).

Penicilin V

- Patří do skupiny beta-laktamových baktericidních antibiotik, jejichž mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy peptidoglykanů buněčné stěny.
- Antibiotická léčba penicilinem je první volbou u streptokokové tonzilofaryngitidy nebo spály pro svou vysokou účinnost, téměř nulovou rezistenci, bezpečnost a malou cenu.
- Léčba trvá přibližně 10 dní.

Amoxicilin

- Patří do skupiny beta-laktamových antibiotik.
- Může se použít místo penicilinu V, vykazuje lepší gastrointestinální vstřebávání a je účinný i proti dalším obvyklým patogenům způsobujícím dětské infekce.

Penicilin G

- Patří do skupiny beta-laktamových antibiotik.
- Intramuskulární forma, která se podává v 1 dávce, je vhodná pro pacienty, kteří nemůžou dokončit 10denní terapii orálním penicilinem, nebo pro pacienty s rizikem vzniku revmatické horečky.

■ **Tabulka 1.2** Mclsaacovo skóre pro streptokokovou tonzilofaryngitidu

| Kritéria | Body |
|----------------------|--------------------------------|
| teplota nad 38 °C | 1 |
| bez kašle | 1 |
| zduřelé krční uzliny | 1 |
| otok tonzil | 1 |
| věk 3–14 let | 1 |
| věk 15–44 let | 0 |
| věk nad 44 let | –1 |
| Body | Léčba |
| 0–1 | žádná ATB |
| 2–3 | kultivace a podle výsledku ATB |
| nad 4 | ATB ihned |

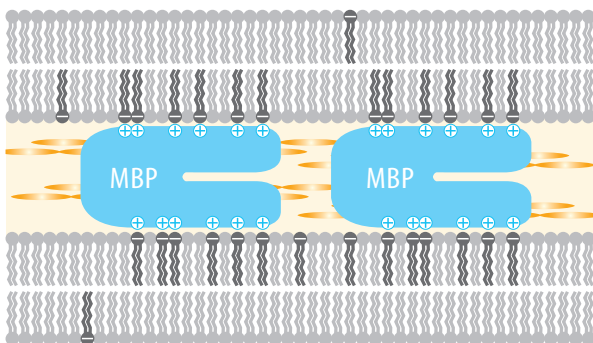
ATB – antibiotika

PŘÍLOHA
MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY ÚČINKU
vybraných látek užívaných v léčbě
autoimunitních chorob

GLATIRAMER ACETÁT

Léková příloha → str. 529

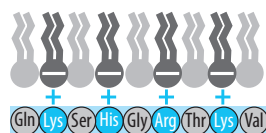
Glatiramer acetát (Copaxone) je směs syntetických peptidů obsahujících čtyři aminokyseliny glutamát, alanin, tyrosin a lysin. Je indikován pro léčbu **roztroušené sklerózy**, a to její relabující-remitující formy, ne pro primární nebo sekundární progresivní RS. Předpokládá se, že glatiramer acetát jakožto antigen odkloní diferenciaci Th lymfocytů k regulačním podtypům.



Myelinový bazický protein (MBP) je základní strukturou myelinových pochev Schwannových buněk a oligodendrocytů. Protilátky proti MBP hrají roli v patogenezi roztroušené sklerózy (RS). Protein obsahuje vysoký podíl bazických aminokyselin (lysin, arginin – odtud název), které udržují elektrostatické vazby se záporně nabitými fosfolipidy vnitřního listu membrány. Glatiramer acetát (GA) byl vyvinut již v 70. letech 20. století jako látka, která měla napodobovat základní vlastnosti MBP a která měla být určena k vyvolání experimentální autoimunitní encefalomyelitidy (EAE) u laboratorních zvířat. K překvapení tvůrců GA inhiboval vznik EAE a ukázal se účinný v léčbě RS. Mechanismus účinku GA není zcela objasněn, zdá se, že klíčová je jeho schopnost směřovat diferenciaci Th lymfocytů k Th2 a Treg, dále je možná modulace CD8+ T lymfocytů (viz protější stranu), imunomodulační efekt na B lymfocyty, popř. též přímý neuroprotektivní účinek.

ak – aminokyselina; **APC** – buňka prezentující antigen; **FoxP3** – TF určující vývoj směrem k Treg; **GA** – glatiramer acetát; **GATA3** – TF určující vývoj směrem k Th2; **IFN γ** – interferon gama; **MBP** – myelinový bazický protein; **ROR γ T** – TF určující vývoj směrem k Th17; **RS** – roztroušená skleróza; **T-bet** – TF určující vývoj směrem k Th1; **TF** – transkripční faktor; **TGF β** – transformující růstový faktor beta

Bazické aminokyseliny – lysin, arginin a histidin – jsou významnou součástí myelinového bazického proteinu, jejich kladný náboj tvoří elektrostatické interakce se záporně nabitými fosfolipidy vnitřního listu membrány axonu.



Glatiramer acetát kopíruje složení MBP, kyselé ak jsou nahrazeny **glutamátem**, bazické **lysinem**, neutrální **alaninem** a aromatické **tyrosinem**.

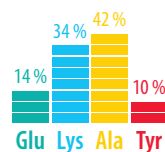


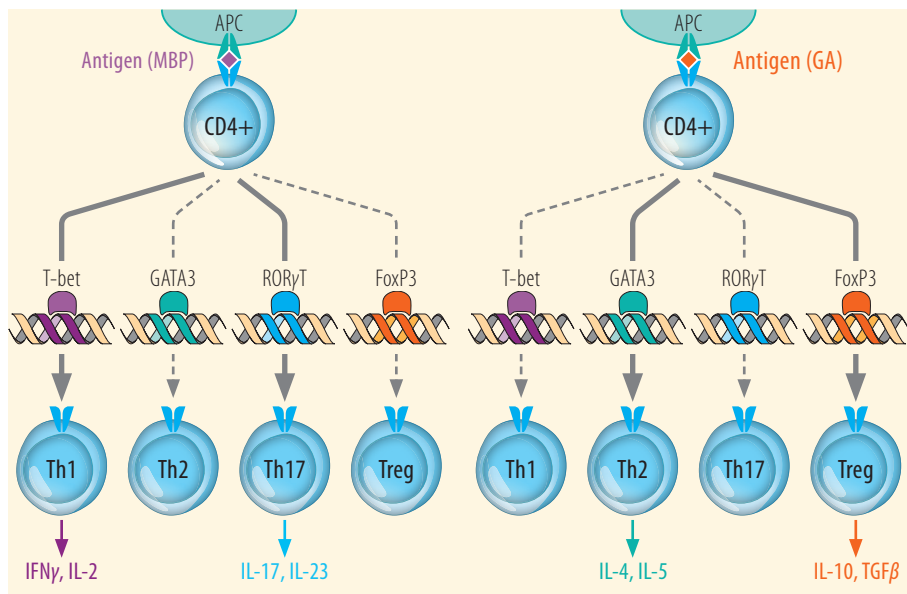
Myelinový bazický protein



Glatiramer acetát

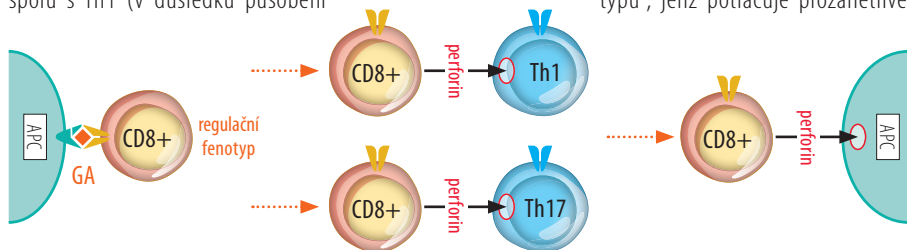
GA je směs syntetických peptidů o délce 40–100 ak složených v náhodném pořadí z glutamátu, lysinu, alaninu a tyrosinu v poměru přirozeného zastoupení jednotlivých typů (14 : 34 : 42 : 10 %).





Zjednodušený model ukazuje vybrané čtyři směry diferenciace Th lymfocytu (Th9, Th22 a Tfd nejsou zobrazeny), z nichž každý je výsledkem kombinace typu antigenu a aktuálního cytokinového milieu s aktivací odlišných transkripčních faktorů. U autoimunitních onemocnění je častá aktivace směrem k Th17 (iniciovaná kombinací IL-6+TGFβ+IL-23) spolu s Th1 (v důsledku působení

IL-12; podrobněji viz *ustekinumab*). Zdá se, že glatiramer acetat směřuje diferenciaci Th lymfocytů k **Th2 a Treg** s potlačením Th1 a Th7. Otázka, zda jde o ovlivnění „závislé na antigenu“, je předmětem intenzivního výzkumu. Dalším prokázaným efektem GA je ovlivnění **CD8+ lymfocytů**, které se ve větší míře diferencují směrem k „regulačnímu fenotypu“, jenž potlačuje prozánětlivé



efektorové typy Th1 a Th17. Do jaké míry jde o cytotoxický efekt (viz ilustraci) a do jaké míry o působení cytokinů, je opět předmětem výzkumu. Významný je jistě i efekt GA na antigen prezentující buňky (např. monocyty/makrofágy), které ve snížené míře produkují prozánětlivé cytokiny a zřejmě dochází i k jejich selektivnímu zániku účinkem CD8+ lymfocytů. Zajímavý je

efekt **B lymfocytů**, resp. protilátek, k jejichž zvýšené tvorbě jsou B lymfocyty stimulovány fenotypem Th2 (vliv cytokinu IL-4 aj.). Protilátky proti GA nesnižují jeho účinnost, v experimentálním animálním modelu se naopak zdá, že snad mohou přispět k určité reparaci poškozeného myelinu. B lymfocyty také přispívají k diferenciaci CD4+ buněk směrem k Treg.

LÉKOVÁ PŘÍLOHA

UPOZORNĚNÍ

- Údaje v této příloze jsou pouze orientační. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.
- Přehled účinných látek ani obchodních názvů u jednotlivých účinných látek si nečiní nárok na úplnost, na trhu mohou být dostupné i přípravky v tomto přehledu neuvedené.

Legenda:

ÚČINNÁ LÁTKA

- **Obchodní název** • *Léková forma* • Složení

Zdroje informací:

- Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz)
- Internetové stránky Evropské lékové agentury (www.ema.europa.eu)

LÉKOVÁ PŘÍLOHA

ABATACEPT

FS: *Selektivní imunosupresivum*. IND: *Revmatoidní artritida, polyartikulární juvenilní idiopatická artritida.*

- **Orencia 250 mg** • *Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok* • Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg abataceptu. Jeden ml obsahuje po rekonstituci 25 mg abataceptu.
- **Orencia 125 mg** • *Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce*. Jedna předplněná stříkačka obsahuje 125 mg abataceptu v 1 ml (též v předplněném peru ClickJect); *indikace jen revmatoidní artritida.*

ACITRETIN

FS: *Antipsoriaticum pro systémovou aplikaci*. IND: *Psoriáza (především erytodermatózní nebo pustulózní forma) a další závažné dermatózy (palmoplantární keratoderma, palmoplantární pustulóza, kongenitální ichtyóza, folikulární keratóza, pityriasis rubra pilaris, lichen ruber planus kůže a sliznice).*

- **Neotigason 10 mg** • *Tvrdé tobolky* • Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg acitretinu.
- **Neotigason 25 mg** • *Tvrdé tobolky* • Jedna tvrdá tobolka obsahuje 25 mg acitretinu.

ADALIMUMAB

FS: *Imunosupresivum, inhibitor TNFa*. IND: *Revmatoidní artritida; juvenilní idiopatická artritida (polyartikulární juvenilní idiopatická artritida, entezopatická artritida); axiální spondyloartritida (ankylozující spondylitida, axiální spondyloartritida bez radiologického průkazu); psoriatická artritida; psoriáza; ložisková psoriáza u pediatrických pacientů; Crohnova choroba; Crohnova choroba u pediatrických pacientů; ulcerózní kolitida.*

- **Humira 40 mg** • *Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce* • Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

ALEMTUZUMAB

FS: *Selektivní imunosupresivum*. IND: *Relabující-remitující roztroušená skleróza.*

- **Lemtrada 12 mg** • *Koncentrát pro infuzní roztok* • Jedna injekční lahvička obsahuje 12 mg alemtuzumabu v 1,2 ml (10 mg/ml).

ANAKINRA

FS: *Imunosupresivum, inhibitor interleukinu*. IND: *Revmatoidní artritida.*

- **Kineret 100 mg** • *Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce* • Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mg anakinry v 0,67 ml (150 mg/ml).