

Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – wstępna obserwacja efektu terapeutycznego i objawów niepożądanych

Leflunomide in treatment of RA patents preliminary estimation of therapeutical efficiency and side effects

Maria Rell-Bakalarska¹, Janusz Jaworski², Lidia Rutkowska-Sak³, Małgorzata Wieczorek⁴,
Małgorzata Kwiatkowska¹, Ewa Klimczak¹, Bożena Kowalczuk¹, Krzysztof Wojciech Rell¹

¹Przychodnia Przykliniczna Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Przychodni dr med. Maria Rell-Bakalarska

²Klinika Chorób Reumatycznych Instytutu Reumatologii, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jacek Pazdur

³Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Maria Romicka

⁴Zakład Radiologii Instytutu Reumatologii, kierownik Zakładu dr med. Małgorzata Wieczorek, dyrektor Instytutu Reumatologii prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, leki modyfikujące przebieg choroby, efekt terapeutyczny.

Key words: rheumatoid arthritis, diseases modifying antirheumatic drugs, therapeutical effect.

Streszczenie

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia leflunomidem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów poddano wstępnej ocenie. Lek w tabletkach podawano 158 chorym (150 kobiet i 8 mężczyzn) przez 3 dni po 100 mg/dobę, następnie po 20 mg/dobę. Wiek badanych wynosił 19–78 lat (średnio 55 lat), czas trwania choroby średnio 10 lat i 6 mies. Wszyscy chorzy byli uprzednio nieskutecznie leczeni innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. U wszystkich stwierdzono wysoką aktywność choroby, ocenioną wskaźnikiem DAS 28 $\geq 5,1$. 61,4% chorych otrzymywało przewlekłe glikokortykosteroidy. Czas próby zaplanowano na 6 mies. Wstępnie oceniono efekt terapeutyczny w grupie 43 chorych, u których lek podawano przez 91–120 dni. Dobrą i średnią skuteczność terapeutyczną leczenia obserwowano u 76,73% chorych. Skuteczność wyrażała się obniżeniem wskaźnika DAS 28 o 0,6 do 1,2 u 11,62% badanych i o 1,2 u 65,11% badanych. U 3,79% chorych przerwano leczenie z powodu całkowitego braku efektu terapeutycznego. Częstość występowania objawów niepożądanych oceniono wstępnie u wszystkich chorych. U 8,86% z nich przerwano leczenie z powodu wystąpienia biegu-

Summary

In the preliminary estimation there were studied efficiency and safety of therapy leflunomid in patients with RA. The drug was given p. o. to a group of 158 patients (150 females and 8 males) for 3 days 100 mg/24 h, and then again 20 mg/24 h. The age of patients varied between 19-78 (average age was 55 years), with average duration time of the disease 10 years and 2 months. All of the patients were previously unsuccessfully treated with other DMARDS. All of the patients had high activity of disease estimated by DAS 28 ≥ 5.1 . 61.4% of patients were treated with long-term glicocorticosteroids. Time of trial was scheduled for 6 months. The therapeutical effect was initially estimated on the basis of a group of 43 patients who took the medicine for 91-120 days. Good and average therapeutical efficiency of treatment was observed in 76.73% of patients. Efficiency was expressed by lowering DAS 28 by 0.6-1.2 in a group of 11.62% of patients and 1.2 in a group of 65.11% of patients. In a group of 3.79% of patients the treatment was stopped because of complete lack of therapeutical effect. Frequency of side effects was initially estimated in a group of 158 patients.

Adres do korespondencji:

dr med. Maria Rell-Bakalarska, Przychodnia Przykliniczna, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 4.11.2005 r.

nek, zwiększenia aktywności aminotransferaz, zmian skórnych, leuko- i trombopenii, zawrotów głowy. Obserwacje są kontynuowane. Wstępne wyniki pozwalają na pozytywną ocenę leczenia leflunomidem.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to najczęstsza układowa zapalna choroba tkanki łącznej, na którą choruje ok. 1% populacji. Choroba prowadzi do upośledzenia sprawności ruchowej i kalectwa. Ma również wpływ na skrócenie czasu życia chorych.

W terapii RZS istotną rolę odgrywają leki modyfikujące przebieg choroby (*Diseases Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARD). Najstarszym lekiem z tej grupy są sole złota, a najczęściej stosowanym w chwili obecnej metotreksat (MTX). Główne ograniczenie stosowania DMARD to krótki czas trwania terapii związany z toksycznością lub brakiem skuteczności leku.

Nowym lekiem modyfikującym przebieg choroby jest stosowany od kilku lat w Stanach Zjednoczonych i Europie oraz od 2004 r. w Polsce leflunomid (LFM). LFM wykazuje właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne oraz działanie antyproliferacyjne i przeciwzapalne. Hamuje syntezę rybonukleotydów pirymidynowych przez odwracalne zahamowanie enzymu mitochondrialnego dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH). Wiąże się w 99% z białkami osocza, wykazując długi okres półtrwania (od 5 do 40 dni). Efekt terapeutyczny leku potwierdzony był w wielu badaniach klinicznych. Istnieją jednak różnice w ocenie leku dokonywanej na podstawie prób klinicznych w porównaniu z nielicznymi obserwacjami pomarketingowymi [1]. Niewielkie doświadczenia polskich reumatologów w terapii LFM stały się pretekstem do przeprowadzenia otwartej, prospektywnej próby obserwacyjnej, oceniającej LFM w warunkach polskich.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem u pacjentów chorych na RZS, u których nie obserwowano pozytywnego działania terapeutycznego stosowanych wcześniej leków z grupy DMARD.

Materiał

Badanie miało charakter próby otwartej, prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych.

Do obserwacji włączano chorych, u których terapię leflunomidem rozpoczęto od 28 lutego do 30 czerwca 2005 r. Do próby zakwalifikowano 158 chorych, którzy zgłosili się w tym czasie do Poradni Reumatologicznej Przychodni Przyklinikowej (100 chorych) oraz Kliniki

Treatment was interrupted in the group of 8.86% of patients because of such side effects as: diarrheas, elevation of transaminases, leukopenia and thrombocytopenia, skin changes and dizziness. Observations are continued. Preliminary results of observations allow for positive evaluation of treatment with leflunomid in RA patients.

Chorób Reumatycznych (58 chorych) Instytutu Reumatologii w Warszawie.

Zastosowano następujące **kryteria włączenia chorych do programu obserwacyjnego**:

- pewne rozpoznanie RZS (zgodne z kryteriami ARA z 1987 r.) [2],
- wiek powyżej 18 lat,
- wysoka aktywność schorzenia, określana jako obecność więcej niż 6 stawów bolesnych, 6 lub więcej obrzękniętych, sztywność poranna dłuższa niż 30 min,
- CRP >2 mg/dl, OB >28 mm/godz.,
- niepowodzenia w leczeniu MTX w dawce do 20 mg/tydz. lub innym DMARD przez co najmniej 3 mies.,
- niekorzystne czynniki prognostyczne (obecność wczesnych nadżerek, zapalenie naczyń, zapalenie błony naczyniowej oka i inne objawy pozastawowe, wczesne zajęcie dużych stawów, obecne wysokie miano czynnika reumatoidalnego),
- zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie terapii i w ciągu 2 lat po jej zakończeniu,
- pisemna zgoda na leczenie oraz zgłaszanie się na wizyty kontrolne i monitorowanie leczenia.

Kryteria wykluczające z terapii to:

- ciąża, okres karmienia,
- planowana ciąża w okresie najbliższych 2 lat po zakończeniu terapii,
- obecność poważnych chorób serca, płuc, nerek, wątroby, układu nerwowego, hematologicznego lub chorób psychicznych,
- uzależnienie od alkoholu, uzależnienia od substancji narkotycznych,
- stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe także rozpoznane i wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat,
- pacjenci ubezwłasnowolnieni.

Do grupy badanej zakwalifikowano 158 chorych, w tym 150 kobiet (94,94%) oraz 8 mężczyzn (5,06%). Wiek chorych wynosił od 19 do 78 lat, średnio 55 lat. Czas trwania choroby wynosił od 1 roku i 3 mies. do 39 lat, średnio 10 lat i 6 mies. Przed zastosowaniem LFM chorzy byli leczeni innymi lekami z grupy DMARD; 11 chorych leczono 1 lekiem z grupy DMARD (6,96%), 60 chorych 2 lekami (37,98%), 34 chorych 3 lekami (21,52%), a 53 chorych więcej niż 3 lekami z grupy

DMARD (33,54%). Średnia liczba stosowanych DMARD to 2,42.

W badanej grupie było 97 chorych (61,4%) leczonych glikokortykosteroidami (GKS) (96 chorych w dawce do 10 mg, 1 chory w dawce 15 mg). Średnia stosowana dawka odpowiadała 5,4 mg w przeliczeniu na prednizolon.

Stopień zaawansowania zmian radiologicznych w skali Larsena i Dale'a [3] u obserwowanych chorych przed rozpoczęciem terapii LFM przedstawiał się następująco:

- okres 1 – 23 chorych (14,6%),
- okres 2 – 36 chorych (22,78%),
- okres 3 – 39 chorych (24,68%),
- okres 4 – 31 chorych (19,62%),
- okres 5 – 29 chorych (18,35%).

Wybrane parametry aktywności choroby przed rozpoczęciem terapii LFM przedstawiono w tabeli I.

Wszyscy chorzy, którzy zostali zakwalifikowani do programu obserwacyjnego LFM, spełniali kryteria wysokiej aktywności choroby – wskaźnik DAS 28 był równy lub większy niż 5,1.

Wartość DAS 28 wynosiła od 5,1 do 8,33; \bar{x} – 6,56; SD 0,67. DAS \geq 5,1 określa dużą aktywność RZS, DAS \leq 3,2 – małą aktywność, DAS \leq 2,6 – remisję [4].

Metody badań

Wszystkim chorym kwalifikowanym do podania LFM wykonywano następujące badania laboratoryjne: OB, CRP, morfologię z rozmazem, aktywność aminotransferaz w surowicy oraz badania radiologiczne: klatki piersiowej, stawów rąk i stóp. LFM podawano doustnie wg schematu: w dawce wstępnej 100 mg/dobę przez 3 dni, następnie 20 mg na dobę. U wszystkich chorych LFM stosowano w monoterapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, tzn. po odstawieniu stosowanych wcześniej (bez skutku) DMARD. Rutynowe badania kontrolne u chorych, oceniające podstawowe parametry kliniczne i laboratoryjne aktywności choroby oraz występowanie i natężenie ewentualnych objawów niepożądanych terapii, przeprowadzane były raz w miesiącu. Czas próby zaplanowano na 6 mies.

Na potrzeby próby opracowano w poradni *kartę obserwacji chorego*, w której uwzględniono następujące parametry aktywności choroby i bezpieczeństwa terapii:

- OB, CRP,
- morfologia z rozmazem,
- aminotransferazy,
- stopień nasilenia bólu: ból w skali VAS (*Visual Analog Scale* 0–100 mm),
- aktywność choroby wg pacjenta w skali VAS,

Tabela I. Parametry aktywności choroby przed rozpoczęciem terapii LFM

Table I. Parameters of disease activity before LFM treatment

Parametr	Średnia \pm SD
OB (mm/godz.)	42,8 \pm 17,9
CRP (mg/dl)	24,4 \pm 22,06
szttywność poranna (godz.)	2,0 \pm 1,37
ból w skali VAS (0–100 mm)	68,22 \pm 18,32

- czas sztywności porannej w minutach,
- liczba bolesnych stawów*,
- liczba obrzękniętych stawów*.

*ocenie poddawano stawy uwzględnione w skali DAS 28 (*Disease Activity Score* 28): międzypaliczkowe bliższe (PIP), śródrečno-paliczkowe (MCP), stawy nadgarstkowe, stawy łokciowe, stawy ramienne, stawy kolanowe [5].

W ocenie aktywności choroby oraz skuteczności terapii zastosowano wskaźnik DAS 28 [6]. DAS 28 obliczany był za pomocą typowego kalkulatora wskaźnika DAS 28, na podstawie liczby bolesnych stawów, liczby obrzękniętych stawów, OB i ogólnego stanu zdrowia wg pacjenta ocenianego w skali VAS.

W założeniach próby obserwacyjnej uwzględniono 2-krotną ocenę chorych na podstawie *karty obserwacji chorego*, która była wypełniana przed rozpoczęciem terapii oraz będzie wypełniana u wszystkich chorych po 6 mies. terapii, a także wcześniej, jeśli lek był/będzie odstawiony przed planowanym zakończeniem próby.

Ze względu na niejednoznaczne opinie zespołu badawczego na temat LFM jako nowego w warunkach polskich leku z grupy DMARD, zdecydowano się u chorych leczonych nie krócej niż 30 dni na przeprowadzenie tzw. etapowej oceny efektu terapii. Oceny tej dokonano na podstawie wyników zawartych w dodatkowo wypełnionej Karcie obserwacji chorego.

Okres stosowania leku w czasie prowadzonego badania był różny dla różnych chorych i wynosił:

- 31–60 dni u 10 chorych (6,33%),
- 61–90 dni u 18 chorych (11,39%),
- 91–120 dni u 43 chorych (27,21%),
- 121–150 dni u 28 chorych (17,72%),
- 151–180 dni u 19 chorych (12,02%).

Najliczniejszą grupę 43 chorych leczonych przez 91–120 dni poddano analizie statystycznej pod kątem skuteczności leczenia.

Oceny częstości i rodzaju objawów niepożądanych oraz czasu ich wystąpienia dokonano u wszystkich 158 chorych. Obliczenia statystyczne przeprowadzone były metodą porównywania średnich – testem t-Studenta.

Wyniki badań

Ocena skuteczności terapii

W tabeli II przedstawiono wskaźniki kliniczne i laboratoryjne aktywności choroby w grupie 43 chorych przed rozpoczęciem terapii oraz w momencie oceny etapowej, tzn. między 91. i 120. dniem terapii.

W ocenie skuteczności leczenia z zastosowaniem wskaźnika DAS 28 [6] w czasie oceny etapowej stwierdzono:

- dobry efekt terapii – obniżenie DAS o 1,2 u 28 chorych (65,11%),
- średni efekt terapii – obniżenie DAS o 0,6–1,2 u 5 chorych (11,62%),
- nie obserwowano poprawy – obniżenie DAS o 0,6 u 10 chorych (23,25%).

Wyniki wpływu LFM na redukcję wskaźnika DAS 28 po 3 mies. leczenia przedstawiono graficznie na ryc. 1.

Grupa chorych, u których nie uzyskano poprawy w ocenie z zastosowaniem wskaźnika DAS 28, nie różniła się pod względem wieku, czasu choroby, stopnia zaawansowania zmian radiologicznych ani liczby stosowanych wcześniej DMARD od grupy, która na lek zareagowała pozytywnie.

W czasie obserwacji etapowej stwierdzono małą aktywność choroby (DAS 28 < lub =3,2) u 6 chorych (13,95%), remisję choroby (DAS 28 <2,6) u 3 chorych (6,97%).

W obserwowanej grupie 43 chorych przed rozpoczęciem terapii LFM glikokortykosteroidy (GKS) stosowano u 28 chorych (66,6%). W czasie obserwacji etapo-

wej GKS przyjmowało 16 chorych (38%), odstawiono je u 12 chorych (28,5%). Średnia dawka w przeliczeniu na mg prednizolonu wynosiła 4,88 mg na początku obserwacji, w obserwacji etapowej – 4,39 mg. U 16 chorych (38%) zmniejszono dawkę przyjmowanego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ). U 7 chorych (16%) NLPZ odstawiono.

U żadnego z obserwowanych 43 chorych w czasie wizyty etapowej, przeprowadzanej między 90. i 120. dniem terapii, nie stwierdzono objawów niepożądanych, będących wskazaniem do przerwania terapii. U 3 chorych w dniu obserwacji etapowej lek odstawiono z powodu jego nieskuteczności.

Częstość i rodzaj objawów niepożądanych

Oceny częstości i rodzaju objawów niepożądanych oraz czasu ich wystąpienia dokonano u wszystkich chorych zakwalifikowanych do próby.

Oceniano:

- a) częstość objawów niepożądanych, będących przyczyną odstawienia leku,
- b) rodzaj objawów niepożądanych,
- c) czas ich ujawnienia się od początku terapii,
- d) częstość i rodzaj objawów niepożądanych, które nie były przyczyną zaprzestania terapii.

W grupie 158 chorych lek odstawiono u 21 pacjentów (13,29%). Przyczyny odstawienia leku to: objawy niepożądane – 14 chorych (8,86%), brak efektów terapii – 6 chorych (3,79%) oraz wycofanie zgody przez 1 pacjenta (0,63%).

Objawy niepożądane, będące przyczyną odstawienia LFM, wystąpiły:

- w 1. mies. leczenia u 2 chorych (14,28 %),
- w 2. mies. leczenia u 4 chorych (28,57%),
- w 3. mies. leczenia u 3 chorych (21,42%),

Tabela II. Wskaźniki aktywności choroby (liczba chorych n=43)

Table I. Parameters of disease activity (n=43)

Oceniany parametr	Przed leczeniem LFM (średnia ±SD)	W czasie leczenia LFM (średnia ±SD)	Istotność statystyczna
OB (mm/godz.)	41,14±16,55	36,70±22,41	p<0,01
liczba bolesnych stawów	13,74±4,05	5,56±4,95	NS
liczba obrzękniętych stawów	11,58±4,17	5,81±4,90	p<0,001
szttywność poranna stawów (godz.)	2,12±1,92	1,15±1,48	p<0,001
ból w skali VAS (mm)	67,14±18,51	45,24±26,45	p<0,001
wskaźnik DAS 28	6,44±0,67	4,73±1,46	p<0,001

- w 5. mies. leczenia u 5 chorych (35,71%),
- w 6. mies. leczenia u 1 chorego (7,14%).

Objawy niepożądane, będące przyczyną odstawienia leku, to:

- biegunki u 4 chorych (2,53%),
- zwiększenie aktywności AspAT i AlAT (przekroczenie 2 x górnej granicy normy u 3 chorych, czyli u 1,89%),
- zmiany skórne u 3 chorych (1,89%),
- leukopenia, trombocytopenia u 2 chorych (1,26%),
- zawroty głowy, zaburzenia czucia u 2 chorych (1,26%),
- wzrost ciśnienia tętniczego u 1 chorego (0,63%).

U 15% chorych wystąpiły objawy niepożądane o niewielkim natężeniu, nie były one wskazaniem do odstawienia leku. Najczęściej objawami tymi były biegunki, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia i trombocytopenia. U tych chorych zmieniano sposób stosowania LFM, podając – podobnie jak inni autorzy [7] – lek w dawce 10 mg/dobę lub 20 mg co drugi dzień.

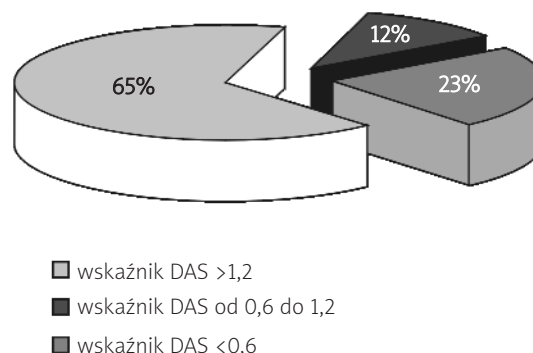
Dyskusja

Leflunomid oceniono i opisano na podstawie wieloosrodkowych prób klinicznych III fazy jako skuteczny lek z grupy DMARD [8–10]. Skuteczność i bezpieczeństwo leku potwierdzali również autorzy metaanaliz oceniających próby kliniczne [11–13]. Skuteczność leku ocenioną jako co najmniej tak dobrą jak metotreksatu (MTX) i sulfasalazyny potwierdził również Maddison i wsp. [14]. Wyniki oceny efektu terapeutycznego LFM zarówno w aspekcie wpływu leku na zmniejszenie aktywności choroby, jak i częstości obserwowanych objawów niepożądanych różnią się jednak w przypadku porównań prób klinicznych i opisanych nielicznych otwartych prób pomarketingowych [1].

W ocenie rezultatów terapii nowym lekiem modyfikującym przebieg RZS należy uwzględnić również populacyjny dobór chorych kwalifikowanych do terapii.

Powodem przeprowadzenia próby w Instytucie Reumatologii była niejednoznaczność ocen leku oraz brak polskich obserwacji. Założeniem próby obserwacyjnej była ocena efektu terapeutycznego, a także częstości i czasu występowania oraz rodzaju objawów niepożądanych LFM po 6 mies. terapii. Obserwacja wszystkich chorych, obejmująca 6-miesięczną terapię, zakończyła się w grudniu 2005 r.

Efekt terapeutyczny LFM ujawnia się po 4–6 tyg., w ciągu następnych miesięcy może jednak nadal narastać [15]. Uznano, że wstępna ocena (przeprowadzana na podstawie *Karty obserwacji chorego*) efektu terapeutycznego leku nie powinna być prowadzona wcześniej niż po 3 mies. terapii [16]. Aby oceniana grupa by-



Ryc. 1. Etapowa ocena terapii u 43 chorych – DAS (wartości w przybliżeniu).

Fig. 1. Preliminary estimation group of 43 patients – DAS.

ła jednorodna i dostatecznie liczna, do opracowania statystycznego zakwalifikowano 43 chorych leczonych nie krócej niż 91 i nie dłużej niż 120 dni. Opracowana przez nas i opisana obecnie etapowa ocena terapii leflunomidem u 43 chorych na RZS jest opracowaniem wstępnym. Czas przeprowadzonej obserwacji był stosunkowo krótki, pozwala jednak na ocenę efektu terapeutycznego leku. Ocena częstości, rodzaju i czasu występowania objawów niepożądanych terapii, będących przyczyną odstawienia leku, ze względu na ważkość problemu została dokonana mimo niejednorodnego czasu obserwacji w całej grupie 158 chorych. Niniejsze doniesienie umożliwia przekazanie pierwszych doświadczeń w terapii LFM prowadzonej na większej grupie pacjentów w warunkach polskich.

Lek został zastosowany zgodnie z zaleceniami opublikowanymi przez Madissona i wsp. [14] u pacjentów, u których stwierdzono brak odpowiedzi na wcześniej stosowane DMARD.

Efekt terapii LFM u 2/3 chorych oceniono jako bardzo dobry – obniżenie DAS 28 o 1,2. Wynik ten jest lepszy niż w 12-miesięcznej obserwacji 136 chorych opisanych przez Van Roon i wsp. [17]. Kryteria remisji choroby wg DAS 28 [4] uzyskano jedynie u 3 chorych (6,97%). Wynik gorszy niż w próbie Dougados i wsp. [18] może być związany z krótszym czasem obserwacji.

W ocenie skuteczności LFM u obserwowanych przez nas chorych należy podkreślić, że u 57% chorych przyjmujących przewlekłe glikokortykosteroidy po 3 mies. terapii LFM GKS odstawiono bądź zmniejszono ich dawkę (GKS odstawiono u 12 chorych – 28,5%, u kolejnych 12 chorych – 28,5% zmniejszono ich dawkę). U 16% chorych udało się odstawić NLPZ, a u 38% chorych stosowano niższą niż przed rozpoczęciem obserwacji dawkę NLPZ.

U 23,25% chorych nie obserwowano poprawy. Uzyskany wynik jest zbliżony do opisanego przez Martina i wsp. [1] w grupie 116 pacjentów. Należy jednak pamiętać, że ocena leku z grupy DMARD może się zmieniać z powodu możliwości nasilania się efektu terapeutycznego, jak i jego zmniejszania się, a także konieczności przerwania terapii w miarę wydłużanego okresu leczenia.

Objawy niepożądane LFM mogą się pojawiać w różnym okresie terapii. Mimo niejednorodności grupy pod względem czasu terapii, zdecydowano się na podsumowanie i analizę częstości oraz rodzaju objawów niepożądanych w całej grupie chorych zakwalifikowanych do próby. Częstość objawów niepożądanych LFM oceniana jest różnie przez różnych autorów. Maddison i wsp. [14] określają ją jako porównywalną z MTX i sulfasalazyną. W próbie otwartej Van Roon i wsp. [17] ponad połowa pacjentów nie ukończyła rocznej terapii, najczęściej z powodu objawów niepożądanych. Wyniki naszej obserwacji są zbliżone do opracowania Nguyen i wsp. [19], którzy oceniali częstość poważnych objawów niepożądanych, będących przyczyną odstawienia leku, na 15,9%, a 59% z tych objawów obserwowali w ciągu pierwszych 4 mies. terapii.

W grupie 158 chorych najczęstszymi objawami niepożądanymi, będącymi przyczyną odstawienia leku, były biegunki, obserwowane u 4 chorych (2,53%) oraz wzrost aktywności AspAT i AlAT – 3 chorych (1,89%). Jest to zgodne z doniesieniami Van Roon i wsp. [17] oraz Li i wsp. [11].

Opisywane w literaturze objawy hepatotoksyczności LFM są najczęstszym objawem niepożądanym i występują w czasie pierwszych 6 mies. leczenia [20]. Nie są one groźne i ustępują po odstawieniu leku [7], co potwierdziły nasze obserwacje. U wszystkich chorych, u których lek odstawiono z powodu zwiększenia się aktywności aminotransferaz, wartość enzymów uległa normalizacji w ciągu 4–8 tyg. Opinie na temat wzrostu ryzyka objawów niepożądanych LFM w przypadku terapii skojarzonej z MTX lub sulfasalazyną są niejednoznaczne. Nie powoduje to zwiększenia toksyczności leku wg Kaldena i wsp. [21]. Cannon i wsp. [22] zwracają uwagę na fakt wzrostu hepatotoksyczności w przypadku terapii skojarzonej z MTX. Monoterapia LFM charakteryzowała się wg tych autorów najmniejszą hepatotoksycznością ze wszystkich DMARD stosowanych w monoterapii.

U wszystkich obserwowanych przez nas chorych LFM był stosowany w monoterapii bez skojarzenia z innym DMARD. Częste natomiast było stosowanie LFM łącznie z GKS – 98 chorych (62,03%).

U 1 chorego obserwowaliśmy leukopenię, u 1 trombocytopenię. Objawy te były przyczyną odstawienia leku, ustąpiły w ciągu kilku tygodni, u chorych zwiększono przejściowo dawkę glikokortykosteroidów. W obser-

wowanej przez nas grupie chorych nie wystąpiła pancytopenia, opisana przez Chana i wsp. [23]. Autor ten zwraca uwagę na wzrost ryzyka pancytopenii jako powikłania podczas stosowania LFM w przypadku terapii skojarzonej z MTX oraz u osób starszych. Warto podkreślić, że podawany czas wystąpienia tego objawu był różny i wynosił od 11 dni do 4 lat terapii.

Podsumowując, obserwacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania LFM, prowadzona w grupie 158 chorych, wykazała dobrą tolerancję leku. Natężenie objawów niepożądanych (wymienianych w ulotce producenta) było łagodne do umiarkowanego i objawy te ustępowały po odstawieniu leku. Należy jednak zalecać systematyczną obserwację chorych pod kątem oceny możliwych zdarzeń niepożądanych [7].

Planowana końcowa ocena terapii po 6 mies. u wszystkich pacjentów pozwoli na pełną ocenę skuteczności i tolerancji terapii LFM – nowego w warunkach polskich leku modyfikującego przebieg RZS.

Wnioski

Wstępna obserwacja pozwala pozytywnie ocenić skuteczność terapeutyczną LFM jako leku modyfikującego przebieg choroby. Częstość objawów niepożądanych terapii wydaje się porównywalna z innymi lekami modyfikującymi przebieg RZS.

Piśmiennictwo

1. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Effectiveness and safety profile of leflunomide in rheumatoid arthritis: actual practice compared with clinical trials. INSERM U657, IFR 99, France.
2. Harison BJ, Symons DP, Barret EM, et al. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis: American Rheumatism Association. *J Rheumatol.* 1998; 25: 2324-30.
3. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977; 18: 481-91.
4. Fransen BJ, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1252-5.
5. Prevoo ML, van t Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
6. Fusch J. The use of the disease activity score in the analysis of clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1863-6.
7. Piet LC, Van Riel PL, Smolen JS, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol* 2004; 31: 21-4.

8. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655-65.
9. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1984-92.
10. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 913-23.
11. Li EK, Tam LS, Tomlison B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004; 26: 447-59.
12. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1182-90.
13. Simon LS. The treatment of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 507-38.
14. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 280-6.
15. Brune K. *Drug therapy today*. Georg Thieme Verlag, Berlin 2003: 69-92.
16. Smolen J, Emery P, Kalden J, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2004; 31: 13-20.
17. Van Roon EN, Jansen TL, Mourad L, et al. Leflunomide in active rheumatoid arthritis: a prospective study in daily practice. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 201-8.
18. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol* 2003; 30: 2572-9.
19. Nguyen M, Ravaud P, Kabir-Ahmadi M, et al. Evaluation of patients with rheumatoid arthritis in daily clinical practice by private rheumatologists. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 103-12.
20. Van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2004; 27: 345-52.
21. Kalden J, Smolen J, Emery P, et al. Leflunomide in combination therapy. *J Rheumatol* 2004; 31: 25-30.
22. Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, et al. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD. *J Rheumatol* 2004; 31: 1906-11.
23. Chan J, Sanders DC, Du L, et al. Leflunomide – associated pancytopenia with or without methotrexate. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1206-11.