

# Terapia wielolekowa w reumatologii – pomaga czy szkodzi?

## *Combination treatment in rheumatology – helpful or harmful?*

**Paweł Hrycaj**

Klinika Reumatologii i Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jan K. Łącki

**Słowa kluczowe:** terapia wielolekowa, reumatoidalne zapalenie stawów, optymalizacja terapii.

**Key words:** combination treatment, rheumatoid arthritis, treatment optimization.

### Streszczenie

Terapia wielolekowa działa poprzez wiele punktów uchwytu, co może podwyższać skuteczność leczenia i umożliwia uzyskanie szybszej poprawy stanu chorych. Zwiększa się jednak ryzyko interakcji między lekami i działań niepożądanych, zmniejsza się *compliance* chorych i rosną koszty terapii. Celem tego krótkiego doniesienia jest przedstawienie najważniejszych problemów związanych z terapią wielolekową chorób reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów.

### Summary

Combination treatments may interact with various mechanisms of inflammatory process thus increasing efficacy and facilitating improvement in patients with rheumatic conditions. On the other hand, it may increase risk of adverse reactions and drug interactions, adversely affect patients' compliance and increase overall treatment costs. This paper discusses the most important problems of combination treatment in rheumatic conditions with special focus on rheumatoid arthritis.

### Wstęp

Trend w kierunku jednoczesnego stosowania wielu leków w farmakoterapii chorób przewlekłych jest łatwo zauważalny i wynika m.in. z postępu wiedzy medycznej oraz rozwoju współczesnej farmakologii. Działanie na różnorodne mechanizmy uczestniczące w rozwoju choroby ma zapewnić pełniejszą i szybszą kontrolę procesu chorobowego. Trudno jednak nie oprzeć się wrażeniu, że leczenie takie łatwo wymyka się spod kontroli i może doprowadzić do wielu niekorzystnych dla chorego konsekwencji. Z praktycznego punktu widzenia bardzo ważna jest odpowiedź na pytanie, jakie i ile leków dziennie przyjmuje chory na choroby reumatyczne. Choć pytanie to wydaje się banalne, odpowiedź na nie jest niezwykle trudna. Nie ma kontrolowanych badań populacyjnych dotyczących praktycznej farmakoterapii chorób reumatycznych. Wiadomo jednak, że istnieją liczne czynniki, które sprzyjają jednoczesnemu stosowaniu wielu leków w tym samym czasie u tego same-

go chorego. Wśród najczęstszych należy wymienić: rosnącą częstość terapii kombinowanej w leczeniu chorób przewlekłych, rosnącą średnią wieku chorych i związany z tym wzrost częstości chorób przewlekłych w populacji, współistnienie kilku chorób przewlekłych u tych samych chorych, dużą dostępność leków sprzedawanych bez recepty i ich agresywną promocję.

### Terapia wielolekowa w reumatologii

Problem kombinowanej farmakoterapii dotyczy w różnym stopniu poszczególnych chorób reumatycznych. O ile leczenie niektórych chorób reumatycznych opiera się głównie na glikokortykoterapii, ew. w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (toczeń rumieniowaty układowy, układowa postać twardziny, polimialgia reumatyczna), o tyle leczenie innych, a zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zakłada jednoczesne stosowanie kilku leków o różnym mechanizmie działania. Już pierwszy proponowany model leczenia RZS

---

#### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Paweł Hrycaj, Klinika Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Akademia Medyczna, ul. Winogrody 144, 61-626 Poznań, tel. +48 61 852 42 61, faks +48 61 855 15 11, e-mail: phrycaj@icpnet.pl

(znana powszechnie koncepcja *piramidy*) opierał się na równoczesnym i stopniowanym stosowaniu kilku leków przeciwreumatycznych. Wszystkie kolejne zalecenia, chociaż różniły się rekomendacjami dotyczącymi poszczególnych leków i schematów ich podawania, opierały się na koncepcji terapii wielolekowej. Trend ten nasilił się w latach 80. i na początku 90. ubiegłego wieku, kiedy to liczne doniesienia dotyczące ograniczonej skuteczności terapii przeciwreumatycznej powodowały frustrację u chorych i lekarzy. Właśnie z tego okresu pochodzi najwięcej badań dotyczących skojarzonego stosowania leków modyfikujących u chorych na RZS [1–7]. Ich wyniki nie były jednoznaczne; o ile niektóre potwierdzały tezę o wyższej skuteczności i zadowalającym profilu bezpieczeństwa terapii kombinowanej, o tyle inne sugerowały

brak znaczących korzyści i/lub wyższe ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem (tab. I).

Należy pamiętać, że typowy chory na RZS przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy i leki modyfikujące. Zwykle przyjmuje on dodatkowo *leki osłonowe*, które mają na celu zmniejszenie ryzyka potencjalnych działań niepożądanych związanych z podstawową terapią (profilaktyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, osteoporozy, uszkodzenia tkanek związanego z terapią antymetabolitami itp.). W konsekwencji chory przyjmuje od kilku do kilkunastu tabletek dziennie tylko z powodu zapalenia stawów. Jeśli leczy się z powodu innych chorób przewlekłych oraz przyjmuje dodatkowe, dostępne bez recepty, a silnie promowane w mediach preparaty przeciwreumatyczne, to liczba

**Tabela I.** Punkty końcowe a właściwości leków stosowanych w terapii RZS

**Table I.** Combination treatment with disease-modifying antirheumatic drugs in RA

Autor	Typ badania <sup>1</sup>	Randomizacja <sup>2</sup>	Liczba chorych	Czas trwania (tyg.)	Wyniki
Lehman i wsp.	R, KP, W	MTX+SZ vs MTX+P	65	48	dołączenie soli złota do MTX poprawia kontrolę RZS, dobra tolerancja leczenia
Kremer i wsp.	R, KP, W	MTX+L vs MTX+P	263	24	dołączenie L do MTX poprawia kontrolę RZS, dobra tolerancja leczenia
O'Dell i wsp.	R, KP	MTX+HCH vs MTX+SS vs MTX+SS+HCH	171	102	MTX+SS+HCH daje najlepsze wyniki, dobra tolerancja leczenia
Gerards i wsp.	R, KP	MTX+CyA vs CyA	120	48	małą skuteczność terapii, wzrost objawów niepożądanych
Ferraccioli i wsp.	O	MTX+CyA+SS vs SS ( <i>step-up</i> )	126	156	MTX+CyA i MTX+CyA+SS skuteczniejsze niż SS
Rau i wsp.	O	MTX+SZ/PE/HCH	271	460	leczenie kombinowane dobrze tolerowane, jednak równie skuteczne jak monoterapia MTX

<sup>1</sup>Typy badań: R – randomizowane, KP – kontrolowane placebo, W – wieloośrodkowe, O – otwarte

<sup>2</sup>MTX – metotreksat, P – placebo, L – leflunomid, HCH – hydroksychlorochina, SS – sulfasalazyna, CyA – cyklosporyna A, PE – D-penicylamina

**Tabela II.** Łączenie klasycznych leków modyfikujących w terapii RZS

**Table II.** Treatment endpoints and properties of antirheumatic drugs in RA

Punkt końcowy	NLPZ	Glikokortykosteroidy	Leki modyfikujące (DMARDs)	Leki biologiczne	Leki immunosupresyjne
ból	↓	↓	↓	↓	↓
liczba bolesnych i obrzękniętych stawów	↓	↓	↓	↓	↓
kryteria ACR	→ ← ↓	→ ← ↓	↓	↓	→ ← ↓
progresja radiologiczna	→ ←	↓ → ←	↓	↓	↓
średnia długość życia	?	?	↑ (MTX) [10, 11]	?	?

przyjmowanych codziennie tabletek może być jeszcze większa. Czy wszystkie z nich są niezbędne?

## Optimalizacja farmakoterapii w reumatologii

W moim przekonaniu nadszedł czas, aby zastanowić się, czy współczesna terapia chorób reumatycznych, a zwłaszcza RZS, opiera się na właściwych przesłankach i co należy zrobić, aby poprawić jej skuteczność i zwiększyć bezpieczeństwo. Z pewnością punkty końcowe stosowane dla potrzeb oceny nowych leków przeciwreumatycznych w badaniach klinicznych (m.in. liczba bolesnych i/lub obrzękniętych stawów, czas trwania sztywności porannej, kryteria ACR, ocena radiogramów) powinny być rozszerzone o inne, pozwalające lepiej ocenić profil bezpieczeństwa leków, szczególnie w aspekcie ich wpływu na długość życia chorych i ryzyko sercowo-naczyniowe. O tym, jak ważne jest to zagadnienie, świadczy historia koksycybów, które zostały entuzjastycznie przyjęte przez reumatologów ze względu na znikome ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego podczas terapii. Niestety, dalsze obserwacje i badania potwierdziły, że przynajmniej niektóre z nich mogą znacząco zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u leczonych chorych [8]. Co więcej, ten sam problem może dotyczyć także klasycznych NLPZ. Johnsen i wsp. [9] wykazali, że u chorych stosujących NLPZ zawaly serca występują częściej niż u chorych nieleczonych NLPZ (ryzyko względne 1,50–1,68). Leki przeciwzapalne (NLPZ, glikokortykosteroidy) zmniejszają co prawda objawy zapalenia stawów i poprawiają jakość życia chorych, jednak nie wykazują korzystnego wpływu na postęp zmian stawowych i średnią długość życia chorych, a ich stosowanie może wiązać się z ryzykiem wielu poważnych objawów niepożądanych. Metotreksat jest jedynym lekiem modyfikującym, który może poprawiać przeżywalność chorych na RZS [10, 11]. Nie wiadomo, czy takie właściwości mogą mieć także nowsze leki przeciwreumatyczne, np. leki biologiczne (tab. II). Powyższe fakty świadczą o tym, że NLPZ i glikokortykosteroidy w leczeniu RZS i innych chorób reumatycznych powinny być stosowane z dużą rozważą i ostrożnością, znacznie większą, niż czyni się to obecnie.

## Podsumowanie

Terapia wielolekowa chorób reumatycznych swoje najlepsze czasy ma zapewne za sobą. Najnowsze metaanalizy wskazują, że jedynie nieliczne kombinacje leków modyfikujących są godne polecenia w leczeniu RZS [12]. Poprawa rokowania w RZS może zależeć w dużym stopniu od racjonalnej farmakoterapii, w tym ostrożnego i przemyślanego stosowania leków objawowych, takich

jak NLPZ i glikokortykosteroidy. Być może zastąpią je w przyszłości zupełnie nowe leki przeciwzapalne o korzystnym wpływie na sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka. Pewne nadzieje wiąże się ze statynami, które wykazują plejotropowe aktywności przeciwzapalne i immunomodulacyjne [13] i mogą mieć korzystny wpływ na przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów [14].

## Piśmiennictwo

1. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, et al. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1360-70.
2. Kremer J, Genovese M, Cannon GW et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 1521-31.
3. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1164-70.
4. Gerards AH, Landewe RB, Prins AP, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 291-6.
5. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 892-8.
6. Rau R, Schleusser B, Herborn G, et al. Longterm combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *J Rheumatol* 1998; 25: 1485-92.
7. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-5.
8. Dogne JM, Supuran CT, Pratico D. Adverse cardiovascular effects of the coxibs. *J Med Chem* 2005; 48: 2251-7.
9. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 978-84.
10. Krause D, Schleusser B, Herborn G, et al. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 14-21.
11. Singer RB. Mortality in rheumatoid arthritis patients treated with or without methotrexate. *J Insur Med* 2003; 35: 144-9.

12. Choy EH, Smith C, Dore CJ, et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1414-21.
13. P. Hrycaj. Znaczenie statyn w leczeniu chorych na zapalne choroby reumatyczne. *Ordynator Leków* 2005; 5: 29-36.
14. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 2015-21.