

Sześciomiesięczne badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

A 6-month trial assessing the safety and efficacy of cyclosporine treatment in patients with active rheumatoid arthritis

Jerzy Świerkot, Katarzyna Gruszecka-Marczyńska, Jacek Szechiński

Zakład Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

Słowa kluczowe: cyklosporyna, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: cyclosporine, rheumatoid arthritis

Streszczenie

Cel pracy: Celem badania była 6-miesięczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Equoralu – preparatu cyklosporyny A (CsA) u chorych na aktywne reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Było to jednośrodkowe otwarte badanie kliniczne.

Materiał i metody: 24-tygodniowej obserwacji poddano 30 chorych leczonych CsA. Wszyscy spełniali kryteria rozpoznania RZS wg ARA z 1987 r. Dawka początkowa wynosiła 2,5 mg/kg masy ciała/dobę przez pierwsze 4–6 tyg., z możliwością zwiększenia dawki do 4 mg/kg masy ciała/dobę w przypadku braku zadowalającego działania terapeutycznego. Oceny klinicznej dokonywano na podstawie wywiadu lekarskiego, badania internistycznego, oceny bolesności i obrzęku stawów, oceny bólu przez pacjenta (VASP), oceny nasilenia choroby przez pacjenta i przez lekarza, kwestionariusza HAQ, czasu trwania sztywności porannej, aktywności choroby i wyników badań laboratoryjnych. Oceniano także farmakokinetykę cyklosporyny A.

Wyniki: W ciągu 6-miesięcznej obserwacji terapię CsA przerwało 12 chorych: 6 z uwagi na objawy niepożądane, 4 z powodu braku poprawy, a 2 wykluczono z obserwacji z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kontrolne. Wśród 18 pacjentów, którzy zakończyli 6-miesięczne leczenie CsA, wysoce istotną statystycznie poprawę uzyskano w 6 na 9 parametrów. W tej grupie chorych 20% poprawę wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) wykazano u 12 osób (66%), 50% u 7 (38%), a 70% u 3 chorych (16%). Analizując poprawę wg kryteriów zaproponowanych przez Europejskie Towarzystwo Reumatologiczne, zmniejszenie DAS 28 o >1,2 osiągnęło 10 chorych

Summary

Objective: The objective of this study was to determine efficacy and safety of the new generic cyclosporin formulation, Equoral capsules administered in monotherapy or in combination with other disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Thirty patients receiving CsA for RA were prospectively studied over a mean treatment period of 6 months. Initially CsA was given orally 2.5 mg/kg/day. In the course of the observation the dose ranged between 2.5 and 4 mg/kg/day. Clinical evaluation for RA disease activity tender and swollen joint, VASP, patient's and physician's global assessments, morning stiffness duration, HAQ, ESR, CRP and treatment side effects was performed prior and to each visit. We studied also the pharmacokinetics of Equoral

The occurrence of adverse reactions was noted.

Results: 18 patients (60%) completed 6 months study. Treatment terminations were due to adverse events in 6 cases, inefficacy in 4 patients, poor compliance in 2 patients. In 18 patients who completed 6 months of therapy, a significant improvement was noted compared to baseline in 6 out of 9 clinical disease variables and acute phase reactants. In terms of efficacy at 6 months of follow-up 12 of patients had a ACR 20%, 7 a 50% ACR, 3 a 70% ACR response. The DAS28 index dropped significantly from 4.8±0.9 at baseline visit to 3.3±1.5 ($p<0.001$) and overall, 13 patients were EULAR responder. In the course of the follow-up period there was a significant decrease in the mean daily dosage of NSAIDs and corticosteroid. Altogether a total of 48 adverse

Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Świerkot, Zakład Reumatologii Akademii Medycznej, ul. Wiśniowa 36, 53-137 Wrocław

Praca wpłynęła: 27.06.2005 r.

(55%), a spadek DAS 28 w przedziale 0,6–1,2 uzyskało 3 chorych (16%). Stosowane leczenie pozwoliło na zmniejszenie dawki przyjmowanych NLPZ i glikokortykosteroidów. Objawy niepożądane obserwowano u 24 pacjentów (80%), jednak jedynie w 6 przypadkach (20%) były one przyczyną odstawienia leku.

Wnioski: Chorzy na RZS leczeni przez 6 mies. wykazywali znaczącą statystycznie poprawę kliniczną oraz obniżenie laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby.

Objawy niepożądane występują często w trakcie terapii CsA, ale stosunkowo rzadko są one powodem zaprzestania terapii.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, którą obserwujemy u ok. 1% populacji. Szczyt zachorowalności przypada między 30. a 60. rokiem życia, 4-krotnie częściej chorują kobiety. Do chwili obecnej nie ma możliwości leczenia przyczynowego, ponieważ nie znamy czynnika/czynników inicjujących procesy immunologiczne w tej chorobie. W leczeniu przez wiele lat obowiązywała tzw. tradycyjna piramida terapeutyczna. U jej podstawy znajdowały się fizykoterapia, odpoczynek, edukacja chorego. W początkowym okresie terapii stosowano jedynie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Wraz z postępem choroby dołączane były leki modyfikujące przebieg choroby (sole złota, D-penicylamina, sulfasalazyna, leki antymalaryczne). W dalszym etapie wprowadzano metotreksat (MTX) lub inne cytostatyki. W okresie zaostrzeń

events were reported in 24 patients. Adverse events occurred frequently (80%), but only 20% of the patients discontinued CsA permanently.

Conclusion: RA patients treated for six months with CsA showed statistically significant clinical improvement and decrease of inflammation parameters.

In the group of patients treated with CsA side effects were observed often, but rarely caused cessation of therapy.

stosowane były glikokortykosteroidy. Ten sposób leczenia uległ w ostatnich latach zmianie, gdyż nie zapobiegał deformacjom stawów, które często pojawiają się już we wczesnym okresie choroby. Niektórzy reumatolodzy słusznie zauważyli, że coraz bardziej choremu pacjentowi podaje się coraz bardziej toksyczne leki. Upadł mit o tym, że RZS jest łagodną chorobą, łatwo poddającą się leczeniu. Agresywna postać choroby powoduje szybkie i trwałe inwalidztwo oraz może skracać życie o 10–15 lat. Stąd konieczność bardziej aktywnego sposobu leczenia. Wczesne stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby ma na celu spowolnienie destrukcji stawów i w konsekwencji uchronienie pacjentów przed kalectwem. Leki te stosuje się w monoterapii i leczeniu skojarzonym. Jedną z najczęściej stosowanych kombinacji jest podawanie metotreksatu z cyklosporyną A (CsA).

W celu wykazania miejsca cyklosporyny wśród innych środków leczniczych stosowanych w terapii RZS niniejsze badanie ocenia skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Equoral.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów leczonych CsA w monoterapii lub terapiach skojarzonych
Table I. Characteristics of patients treated in monotherapy and combination therapy

Badana cecha	Leczeni CsA
liczba pacjentów	30
wiek (lata) średnia \pm SD	56 \pm 9,8
czas choroby (miesiące) średnia \pm SD	23 \pm 22,5
płeć (kobiety/mężczyźni)	27/3
OB (mm/godz.) średnia \pm SD	48 \pm 20,9
CRP (mg/dl)	5,6 \pm 4,7
liczba bolesnych stawów \pm SD	12,5 \pm 6,2
liczba obrzękniętych stawów \pm SD	8,6 \pm 3,2
aktywność choroby (DAS 28) średnia \pm SD	4,8 \pm 0,9
wskaźnik HAQ	1,2 \pm 0,7

SD – odchylenie standardowe

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przedstawionych parametrach między 15 pacjentami leczonymi CsA w monoterapii i 15 leczonymi CsA w terapiach skojarzonych.

Cel badania

Celem badania była 6-miesięczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu cyklosporyny A (Equoral) u chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Było to jednośrodkowe otwarte badanie kliniczne.

Materiał i metody

Obserwacji, trwającej 24 tyg., poddano 30 chorych leczonych CsA. Wszyscy spełniali kryteria rozpoznania RZS wg Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ARA) z 1987 r. Pacjenci wcześniej nie byli leczeni cyklosporyną. Wymagali zmiany dotychczasowej terapii z powodu jej nieskuteczności lub nie rozpoczęli jeszcze leczenia lekami modyfikującymi. Monoterapię cyklosporyną stosowało 15 chorych, u 10 dołączono CsA do MTX, a u 5 dołączono CsA do sulfasalazyny (SS).

Charakterystykę pacjentów leczonych CsA przedstawiono w tab. I.

Przyjęto następujące kryteria zakwalifikowania do badania:

- wyrażenie zgody na udział w badaniu,
- ustalone rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów na podstawie kryteriów ARA,
- aktywna postać choroby: OB ≥ 30 mmHg i/lub CRP $\geq 1,5$ mg/dl, przynajmniej 5 stawów obrzękniętych i 5 bolesnych,
- wiek od 18. do 75. roku życia,
- kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować pewne metody antykoncepcji,
- brak skuteczności dotychczasowego leczenia,
- możliwe było przyjmowanie glikokortykosteroidów w dawce do 10 mg dziennie w przeliczeniu na prednizolon.

Obowiązywały następujące kryteria wykluczenia:

- kobiety w ciąży lub w trakcie laktacji,
- wiek poniżej 18 lat i powyżej 75 lat,
- inne układowe choroby tkanki łącznej poza RZS,
- trombocytopenia, leukopenia, hiperkaliemia,
- stwierdzenie istotnych klinicznie nieprawidłowych parametrów funkcji nerek lub wątroby,
- stwierdzenie aktywnej choroby wrzodowej,
- nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie,
- niepoddające się leczeniu zakażenia,
- nowotwory złośliwe stwierdzone aktualnie lub w ostatnich 5 latach.

Zgodę na przeprowadzenie badania wydała komisja bioetyczna Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa wynosiła 2,5 mg/kg masy ciała/dobę przez pierwsze 4–6 tyg., z możliwością zwiększenia dawki do 4 mg/kg masy ciała/dobę przy braku zadowalającego działania terapeutycznego. Lek był podawany w 2 dawkach, co 12 godz. W przypadku zwiększenia się stężenia kreatyniny o wartości większe niż 30% dawka była redukowana o 0,5–1 mg/kg masy ciała. Jeżeli kontrolne stężenia kreatyniny były niższe niż 30% powyżej wartości wyjściowej, leczenie było kontynuowane. W przypadku pozostawiania stężenia kreatyniny powyżej 30% ponad wartość wyjściową, leczenie cyklosporyną było przerywane. Pacjenci mogli nadal przyjmować niskie dawki kortykosteroidów (do 10 mg w przeliczeniu na prednizolon) oraz niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ).

Oceny klinicznej dokonywano na podstawie wywiadu lekarskiego, badania internistycznego, oceny liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, oceny nasilenia bólu dokonywanej przez pacjenta (VASP), oceny nasilenia

choroby przez pacjenta i przez lekarza, kwestionariusza oceny stanu zdrowia (HAQ), czasu trwania sztywności porannej, aktywności choroby (DAS 28 i poprawa 20, 50, 70% wg ACR), wyników badań laboratoryjnych: OB, CRP.

Ocena bezpieczeństwa leczenia dokonywano na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, pomiaru ciśnienia tętniczego – w przypadku stwierdzenia podczas badania wzrostu ciśnienia rozpoczynano leczenie hipotensyjne lub zredukowano dawkę cyklosporyny albo odstawiano NLPZ. Przed rozpoczęciem leczenia 2-krotnie oznaczano stężenie kreatyniny w surowicy. Regularnie wykonywano badania laboratoryjne: morfologię, stężenie kreatyniny, potasu, magnezu, sodu, kwasu moczowego i aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK) w surowicy, oceny gospodarki lipidowej, badanie ogólne moczu. U kobiet w wieku rozrodczym wykonywano test ciążowy przed zakwalifikowaniem do badania i w czasie wizyt kontrolnych.

Ocena stężenia cyklosporyny w surowicy była dokonywana po 2 tyg. od rozpoczęcia leczenia (przed podaniem leku i 90, 120, 240 min po przyjęciu porannej dawki).

Metody statystyczne

Analizowane cechy miały rozkłady normalne lub zbliżone do normalnych. Zastosowano następujące parametryczne metody statystyczne:

- jednoczynnikowe analizy wariancji (ANOVA) z powtórzeniami oraz wielowymiarową analizę wariancji (MANOVA z powtórzeniami),
- dwuczynnikowe ANOVA z jednym czynnikiem z powtórzeniami,
- analizę regresji liniowej (współczynniki korelacji Pearsona).

Wyniki

Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia oceniano po 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tyg. W celu odpowiedzi na pytanie, czy u pacjentów leczonych przez 6 mies. CsA była lekiem skutecznym, oceniono wpływ terapii na wartość OB, stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, czas sztywności porannej, VASP, ocenę nasilenia choroby dokonywaną przez pacjenta oraz lekarza, skalę aktywności choroby DAS 28 i kwestionariusz stanu zdrowia HAQ.

W ciągu 6-miesięcznej obserwacji terapię CsA przeżyło 12 chorych: 6 z uwagi na objawy niepożądane, 4 z powodu braku poprawy, a 2 wykluczono z obserwacji z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kontrolne.

Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u 18 pacjentów, którzy zakończyli 6-miesięczne leczenie CsA, przedstawiono w tab. II.

Wśród pacjentów leczonych CsA wysoce istotną statystycznie poprawę uzyskano w 6 na 9 parametrów. U 18 pacjentów, którzy zakończyli 6-miesięczną obserwację, w 6. mies. określono poprawę spełniającą kryteria zaproponowane przez ACR. 20% poprawę wykazano u 12 osób (66%), 50% u 7 (38%), 70% u 3 chorych (16%). Analizując poprawę wg kryteriów zaproponowanych przez Europejskie Towarzystwo Reumatologiczne, zmniejszenie DAS 28 o $>1,2$ osiągnęło 10 chorych (55%), a zmniejszenie DAS 28 w przedziale 0,6–1,2 3 chorych (16%). Stosowane leczenie pozwoliło na zmniejszenie dawki przyjmowanych NLPZ. U 4 chorych całkowicie je odstawiono, u 3 zredukowano dawkę o 50%, a u 2 o 25%. Jednocześnie w trakcie 6 mies. udało się zmniejszyć dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów. U 2 chorych całkowicie je odstawiono, u 2 zredukowano dawkę o 50%, a u kolejnych 2 o 25%.

Działania niepożądane w trakcie terapii

Działania niepożądane obserwowano u 24 pacjentów (80%), jednak jedynie w 6 przypadkach (20%) były one przyczyną odstawienia leku (tab. III). Najczęściej

obserwowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono je u 8 chorych (26%). Były to najczęściej dolegliwości dyspeptyczne, nudności, które występowały wkrótce po przyjęciu leku i trwały od kilku do kilku godzin. W 1 przypadku obserwowano jednocześnie biegunkę. Objawy te były słabo nasilone i tylko u 1 chorej spowodowały odstawienie leku. Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego ustępowały lub ulegały złagodzeniu po podaniu inhibitorów pompy protonowej. Drugim co do częstości działaniem niepożądanym był wzrost ciśnienia tętniczego (u 7 pacjentów – 23%). Zazwyczaj był on nieznaczny i ustępował po zastosowaniu beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego (amlodypiny 5–10 mg, isradypiny) lub redukcji dawki CsA o 25–50%. Nadciśnienie obserwowano najczęściej po ok. 2 mies. terapii. Zazwyczaj pacjenci otrzymywali już wówczas większe dawki leku.

W obserwowanej przez nas grupie chorych potwierdziły się także informacje o możliwości wystąpienia hiperkalemii (u 5 chorych – 16%) oraz zwiększenia stężenia kreatyniny (5 chorych – 16%). U 2 pacjentów, ze względu na utrzymujący się wzrost stężenia kreatyniny, mimo redukcji dawki przerwano leczenie CsA, u 1 chorej towarzyszyło temu jednoczesne zwiększenie się stężenia potasu. Po odstawieniu CsA w kilkakrotnie wykonanych badaniach kontrolnych obserwowano już

Tabela II. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u 18 pacjentów, którzy zakończyli 6-miesięczne leczenie preparatem Equoral

Table II. Selected laboratory and clinical results in 18 patients who completed the 6 months therapy with Equoral

Badany parametr	Wyniki wyjściowe	2. mies.	4. mies.	6. mies.
OB (mm/godz.)	47,8±20,9	46,5±25,8	42,3±21,9	42,4±23,9
CRP (mg/dl)	4,7±5,6	3,1±3,3	2,4±1,9	2,3±1,9
liczba bolesnych stawów ±SD	12±6	7,7±4,2#	6,2±4,2#	5,7±4,7#
liczba obrzękniętych stawów ±SD	8,6±3,2	5,4±3,5#	4,3±3,6#	3,7±3,4#
szytywność poranna (min)	99±42	89±65	60±40#	20±32#
ocena przebiegu RZS wg lekarza	3,9±0,7	3,2±0,8#	3,0±1#	2,6±1#
ocena przebiegu RZS wg pacjenta	4±0,7	3,6±0,9#	3±1#	2,8±1,1#
nasilenie bólu – VASP (mm)	75±20	52±18#	45±16#	43±13#
aktywność choroby (DAS 28)	4,8±0,9	4,2±1,1#	3,9±1,2#	3,3±1,5#
wskaźnik HAQ	1,2±0,7	1,0±0,6	0,7±0,4	0,9±0,5
hemoglobina (g/dl)	12,4±1,5	12,4±1,1	12,5±1,3	12,1±1,4
płytki krwi (x 10 ⁹ /l)	309±80	320±96	307±89	313±113

$p < 0,001$

wartości prawidłowe funkcji nerek. U wspomnianych chorych nie stwierdzono odchyłań od normy w badaniu ogólnym moczu. W badaniach kontrolnych pozostałych chorych po redukcji dawki CsA o 25% lub dodaniu do leczenia hydrochlorotiazynu uzyskano normalizację stężenia kreatyniny i potasu.

Stosunkowo częstym objawem niepożądanym, ale na szczęście występującym w małym nasileniu, były parestezje, kurcze mięśni w zakresie kończyn górnych lub dolnych, które stwierdzono u 5 pacjentów. Sporadycznie występowały bóle i zawroty głowy (u 2 chorych), a ich związek ze stosowanym leczeniem był wątpliwy, gdyż ustąpiły one mimo kontynuowania terapii.

U 13% chorych stwierdziliśmy hirsutyzm. Mimo że – zwłaszcza dla kobiet – jest to często istotne działanie niepożądane, to w przypadku 4 pacjentek terapia była kontynuowana ze względu na uzyskane istotne zmniejszenie aktywności choroby. Po redukcji dawki CsA o 25% uzyskano zahamowanie nasilania się hirsutyzmu. Dotychczas oprócz zmniejszenia dawki lub odstawienia leku nieznanym jest inny sposób zapobiegania hirsutyzmowi. Należy także pamiętać o celowości kontroli gospodarki lipidowej, stężenia kwasu moczowego, wartości kinazy fosfokreatynowej u chorych leczonych przewlekłe CsA. W leczonej przez nas grupie chorych u 1 pacjentki obserwowano przejściowy wzrost stężenia kwasu moczowego, a u 2 zwiększenie stężenia cholesterolu, które normalizowało się po zastosowaniu diety ubogocholesterolowej.

Przerost dziąseł i ich krwawienia były obserwowane u jednej pacjentki, co było przyczyną zaprzestania terapii CsA po 5 mies. Innym powodem odstawienia leku było nasilenie objawów choroby niedokrwiennej serca z towarzyszącymi dodatkowymi skurczami komorowymi. U kolejnej chorej powodem odstawienia leku było stwierdzenie nasilenia niewydolności krążenia z obrzękami obwodowymi, hiperkaliemią i przejściowym wzrostem stężenia kreatyniny. Jak wiadomo, w trakcie leczenia CsA istnieje zwiększona podatność na infekcje. W badanej grupie u 6 chorych wystąpiły zakażenia. U 2 chorych stwierdzono zakażenia dróg moczowych, u 2 zapalenia oskrzeli, w 1 przypadku zapalenie ucha środkowego i w 1 zapalenie zatok.

Czynniki prognostyczne skuteczności i toksyczności CsA

W pracy staraliśmy się także znaleźć czynniki, od których zależy odpowiedź na stosowane leczenie oraz wystąpienie ewentualnych objawów niepożądanych. U wszystkich chorych, którzy rozpoczęli terapię, analizowano wpływ wieku, czasu trwania choroby i okresu RZS wg Steinbrockera na częstość uzyskiwanej popra-

Tabela III. Działania niepożądane w trakcie terapii CsA

Table III. Adverse events during therapy with CsA

Typ działań niepożądanych	Ogółem	Zmuszające do odstawienia leku
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	8	1
nadciśnienie	7	0
zwiększenie stężenia kreatyniny	5	2
hiperkaliemia	5	1*
parestezje, kurcze mięśni	5	0
hirsutyzm	4	0
niewydolność krążenia	1	1
choroba niedokrwienne, zaburzenia rytmu serca	1	1
przerost i krwawienia z dziąseł	1	1
bóle i zawroty głowy	2	0
hiperurykemia	1	0
hiperlipidemia	2	0
zakażenia	6	0
razem	48	6*

*u 1 chorej powodem odstawienia były utrzymująca się hiperkaliemia i wzrost stężenia kreatyniny

wy. Na podstawie analizy wariancji nie wykazano istotnych różnic w skuteczności leku w zależności od wieku i czasu trwania choroby. Należy jednak podkreślić, że badana grupa pacjentów jest zbyt mała do wyciągania ostatecznych wniosków i byli to chorzy ze stosunkowo krótkim czasem trwania choroby.

Pod względem zaawansowania RZS porównano podgrupę z II okresem z podgrupą z III okresem wg Steinbrockera. Tutaj także nie było istotnych statystycznie różnic w obu podgrupach.

U 28 chorych leczonych CsA, którzy regularnie zgłaszali się na badania kontrolne, oceniano wpływ wieku, czasu trwania choroby, okresu zaawansowania RZS oraz aktywności choroby na częstość występowania objawów niepożądanych. Ze względu na ograniczoną liczebność grupy analizowano łączną liczbę działań niepożądanych. Stwierdzono, że istotnie statystycznie częściej objawy niepożądane występowały u ludzi starszych i z bardziej aktywnym procesem chorobowym.

Omówienie

Skuteczność CsA w leczeniu RZS w porównaniu z *placebo* została potwierdzona w kilku badaniach klinicznych z randomizacją (łącznie uczestniczyło w nich ok. 400 pacjentów) [1, 2]. Ze względu na nefrotoksyczność obserwowaną w trakcie podawania wyższych dawek CsA, obecnie nie zaleca się stosowania dawek powyżej 4–5 mg/kg masy ciała/dobę. Cyklosporyna okazała się lekiem o skuteczności co najmniej takiej, jak D-penicylamina, azatiopryna i chlorochina [3–5]. Podobny wpływ na spowolnienie zmian radiologicznych u chorych z aktywnym RZS w 3-letnim badaniu porównującym sole złota stosowane domięśniowo i CsA wykazali Kvien i wsp. [6]. U ok. 1/3 pacjentów w obu grupach nie doszło do progresji zmian radiologicznych. Częściej wzrost ciśnienia tętniczego i wzrost stężenia kreatyniny był obserwowany w grupie leczonej CsA, ale jednocześnie w tej grupie chorych uzyskano nieznacznie lepszą poprawę w ocenie stanu zdrowia (HAQ). Oprócz stosowania CsA w monoterapii podejmowane są próby wykorzystania jej w terapiach kombinowanych, głównie z MTX.

Cyklosporyna A poprzez blokowanie oksydacji MTX do znacznie mniej aktywnego metabolitu 7-OH-MTX zwiększa stężenie MTX w surowicy (o 26% maksymalne stężenie i o 18% stężenie obliczane z pola pod krzywą AUC), a MTX nie zaburza farmakokinetyki CsA. Może to prowadzić z jednej strony do zwiększenia skuteczności MTX, ale z drugiej jednocześnie zwiększyć się mogą działania niepożądane [7]. Skuteczność leczenia skojarzonego MTX i CsA wynika jednak przede wszystkim z uzupełniających mechanizmów działania obu leków. Cyklosporyna hamuje aktywność limfocytów T. Głównym mechanizmem działania jest blokowanie produkcji cytokin; przede wszystkim IL-2, ale także IL-3, IL-4, TNF- α , INF- γ . Ponadto hamuje IL-15, a przez to nadprodukcję IL-17. CsA hamuje także angiogenezę w obrębie błony maziowej (poprzez zahamowanie czynnika wzrostu śródbłonna – VEGF) oraz hamuje chemotaksję neutrofilii [8, 9]. Mechanizm działania MTX w leczeniu RZS nie jest do końca poznany. Wciąż prowadzone są prace, które mają odpowiedzieć na pytanie, czy chodzi głównie o działanie immunosupresyjne, immunomodulacyjne, cytostatyczne czy przeciwzapalne. MTX oprócz hamowania dehydrogenazy kwasu foliowego (DHFR) hamuje transformylazę rybonukleotydów 5-aminoimidazolo-4-korboksyamidowych (AICAR), przez co zwiększa się uwalnianie do krążenia adenyzy, zmniejsza uwalnianie prostaglandyny E₂ i produkcję nadtlenu oraz chemotaksję neutrofilii i tworzenie się naczyń krwionośnych. MTX ponadto hamuje wytwarzanie IL-8, IL-6, aktywność IL-1, zwiększa *in vitro* ekspre-

sję genu dla IL-4 i IL-10. Obniża stężenie IgG, IgA, IgM oraz wytwarzanie czynnika reumatoidalnego klasy IgM *in vivo* i stężenie metaloproteinaz. To, że mechanizmy działania obu leków różnią się i wpływają na inne etapy procesu zapalnego, przyczyniło się do intensyfikacji badań nad terapią skojarzoną oboma lekami [10]. W terapii kombinowanej dawka początkowa cyklosporyny powinna wynosić 2,5 mg/kg masy ciała/dobę, z możliwością zwiększania dawki, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane (nie należy przekraczać dawki 4 mg/kg masy ciała/dobę), a dawka MTX – 7,5–10 mg/tydzień (u pacjentów o masie ciała poniżej 60 kg) i 10–15 mg/tydzień (u pacjentów o masie ciała powyżej 60 kg).

Porównując skuteczność terapii łącznej CsA i MTX oraz monoterapii CsA, Gerards i wsp. [11] wykazali po 48 tyg. nieznacznie większą skuteczność terapii dwoma lekami (poprawa ACR 20–57%/47%, $p=0,36$; ACR 50–48%/25%, $p=0,013$; ACR 70–20%/12%, $p=0,11$). Istotnie statystycznie zmniejszyła się progresja zmian radiologicznych w grupie chorych stosujących terapię kombinowaną. Jednocześnie wykazano jedynie tendencję do większej liczby działań niepożądanych u chorych otrzymujących MTX i CsA. W badaniu, na podstawie którego oceniano skuteczność dołączenia cyklosporyny A do MTX u chorych niereagujących wystarczająco na terapię MTX, Tugwell i wsp. [12] wykazali znaczącą poprawę w grupie leczonej oboma lekami, bez istotnego zwiększenia działań niepożądanych. Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy [13].

Bardzo istotne są także dane uzyskane przez Marchesoniego i wsp. [14]. Oceniali oni postęp zmian radiologicznych u chorych z wczesnym RZS, leczonych MTX lub MTX i CsA. W grupie otrzymującej leczenie skojarzone więcej pacjentów uzyskało poprawę ACR 50%, ACR 70%, mniejsza była też u nich progresja zmian radiologicznych. Liczba działań niepożądanych była porównywalna. Przewagę stosowania CsA łącznie z MTX w stosunku do monoterapii CsA i do terapii kombinowanej CsA i hydroksychlorochiną wykazano w 36-miesięcznej obserwacji u 105 chorych z aktywnym RZS. Zmiany były jednak istotne statystycznie jedynie wtedy, gdy brano pod uwagę poprawę ACR 50% [15]. Jeżeli uzyskujemy zadowalającą poprawę w trakcie terapii kombinowanej MTX i CsA i decydujemy się na pozostawienie jednego leku modyfikującego (terapia *step-down*), to wydaje się, że lekiem tym powinien być MTX. Stosując tego typu leczenie w trakcie 18-miesięcznej obserwacji, leczenie MTX przerwało 4/27 chorych, a CsA 16/22. Wcześniej przez 6 mies. wszyscy przyjmowali oba leki [16]. CsA może być stosowana w terapiach kombinowanych także z innymi lekami. Skuteczność terapii kombinowanej CsA i SS została wykazana w pracy Rojkovicha i wsp. [17]. Korzystny re-

zultat dołączenia do terapii CsA wykazano także u chorych, którzy nie uzyskali zadowalającej poprawy podczas stosowania soli złota [18].

Bardzo ciekawe są także wyniki uzyskane przez Temekonidisa i wsp. [19], które wskazują na możliwość stosowania CsA w terapii skojarzonej z infliksymabem u chorych, którzy nie mogą być leczeni MTX i infliksymabem.

Nie wykazano natomiast przewagi łącznego stosowania CsA i chlorochiny w stosunku do monoterapii CsA w 12-miesięcznym badaniu u 149 chorych na RZS [20].

Mimo wykazania w wielu badaniach korzystnego wpływu leczenia CsA u chorych na RZS, nadal niektórzy autorzy kwestionują jej rolę jako jednego z leków podstawowych we wczesnym RZS zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu kombinowanym [21]. Ponadto nie wszystkie prace potwierdzają lepszą skuteczność terapii kombinowanych. Proudman i wsp. [22] nie zaobserwowali istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapii po 48 tyg. u chorych z wczesnym RZS (z czynnikami wskazującymi na agresywną postać choroby), leczonymi jedynie SS i grupą przyjmującą MTX łącznie z CsA i steroidami podawanymi dostawowo. Jednak więcej modyfikacji leczenia z powodu braku skuteczności musiano dokonać w grupie leczonej SS. Natomiast wyższy wzrost stężenia kreatyniny wystąpił w grupie leczonej terapią kombinowaną. Niewątpliwie korzystny wynik terapii można uzyskać u części chorych, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na leczenie MTX przez dodanie CsA, ale nadal pozostają wątpliwości, czy terapia kombinowana ma przewagę we wczesnym RZS u chorych z czynnikami ryzyka wskazującymi na agresywną postać choroby. Analizując wyniki skuteczności uzyskane w naszym badaniu, CsA okazała się wartościowym lekiem dla ok. 43% pacjentów w trakcie 6 mies. terapii, zarówno w monoterapii, jak i w terapiach kombinowanych z MTX albo SS (w naszej pracy była ona dołączana w momencie nieskuteczności terapii MTX lub SS).

W badanej przez nas grupie chorych objawy niepożądane występowały często w trakcie terapii CsA, ale stosunkowo rzadko były one powodem zaprzestania terapii. Także w innych badaniach większość działań niepożądanych miała łagodny charakter i rzadko powodowały one przerwanie leczenia [23]. Nie stwierdziliśmy istotnego wzrostu częstości objawów niepożądanych w grupie leczonej samą CsA i w grupie leczonej CsA i MTX lub CsA i SS. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, biorących udział w badaniu należałoby te wyniki potwierdzić, analizując większą grupę chorych. W naszym badaniu porównaliśmy łączną liczbę objawów niepożądanych, nie analizując osobno ich poszczególnych rodzajów. Podobnie jak w innych pracach, po-

wodem zaprzestania terapii był wzrost stężenia kreatyniny, utrzymująca się hiperkaliemia, nasilenie niewydolności krążenia.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności podczas stosowania CsA niezbędne jest przestrzeganie zaleceń kontroli stężenia kreatyniny i odpowiedniej modyfikacji dawki CsA [24, 25]. W pracach innych autorów częstość działań niepożądanych była podobna: zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 38–47%, zwiększenie stężenia kreatyniny o ponad 30% u 23–48%, hirsutyzm u 9–35%, nadciśnienie tętnicze u 24% [16, 26]. Nadciśnienie tętnicze, mimo że występowało stosunkowo często, udawało się opanować przez dołączenie leku hipotensyjnego lub zmniejszenie dawki CsA.

Należy podkreślić konieczność odpowiedniego doboru pacjentów do terapii CsA, przestrzeganie przeciwwskazań do jej stosowania oraz konieczność regularnych badań laboratoryjnych i pomiaru ciśnienia tętniczego. Takie postępowanie pozwala na wczesne wykrycie ewentualnych powikłań terapii, modyfikację dawki lub dołączenie innych leków i uniknięcie trwałych ciężkich działań niepożądanych.

Wnioski

Chorzy na RZS leczeni przez 6 mies. wykazywali znamienne statystycznie poprawę kliniczną oraz obniżenie laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby.

Objawy niepożądane występowały często w trakcie terapii CsA, ale zazwyczaj były słabo nasilone i były powodem zaprzestania terapii u co 5. pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 335: 1051-5.
2. van Rijthoven AW, Dijkmans BA, Goei HS, et al. Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 726-31.
3. Landewe RB, Goei The HS, van Rijthoven AW, et al. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 637-43.
4. van Rijthoven AW, Dijkmans BA, Meijers KA, et al. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991; 18: 815-20.
5. Kruger K, Schattenkirchner M. Comparison of cyclosporin A and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis – results of a double-blind multicentre study. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 248-55.
6. Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, et al. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progres-

- sion, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 511-6.
7. Fox RI, Morgan SL, Smith HT, et al. Combined oral cyclosporin and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxymethotrexate levels when compared with methotrexate alone. *Rheumatology* 2003; 42: 989-94.
 8. Ziólkowska M, Koc A, Łuszczkiewicz G, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol* 2000; 164: 2832-8.
 9. Szechiński J, Wiland P. Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. *Górnicki Wydawnictwo Medyczne. Wrocław*: 127-35.
 10. Świerkot J, Międzybrodzki R, Szechiński J. Znaczenie metotretexatu w monoterapii i terapiach złożonych u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Terapia* 2005; 164: 46-52.
 11. 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; 4: 291-6.
 12. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate – Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-41.
 13. Farooqui AN, Ahmad SL, Mansuri FA. Efficacy of cyclosporin-A in refractory rheumatoid arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004, 14: 139-41.
 14. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, et al. Step-down approach using either cyclosporin A or methotrexate as maintenance therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 59-66.
 15. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 1: 15-22.
 16. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, et al. Step-down approach using either cyclosporin A or methotrexate as maintenance therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 59-66.
 17. Rojkovich B, Hodinka L, Balint G, et al. Cyclosporin and sulfasalazine combination in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 216-21.
 18. Bensen W, Tugwell P, Roberts RM. Combination therapy of cyclosporine with methotrexate and gold in rheumatoid arthritis (2 pilot studies). *J Rheumatol* 1994; 21: 2034-8.
 19. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, et al. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 822-5.
 20. Miranda JM, Alvarez-Nemegyei J, Saavedra MA, et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2004; 35: 36-42.
 21. Conaghan PG, Emery P. Cyclosporin and methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1121.
 22. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intra-articular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1809-19.
 23. Więsik-Szewczyk E, Olesińska M, Chwalińska-Sadowska H. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny A (preparat Sandimmun Neoral) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów – doświadczenia własne. *Reumatologia* 2003; 41: 269-75.
 24. van den Borne BE, Landewe RB, Goei HS, et al. Cyclosporin A therapy in rheumatoid arthritis: only strict application of the guidelines for safe use can prevent irreversible renal function loss. *Rheumatology* 1999; 38: 254-9.
 25. Tugwell P, Baker P. Guidelines for the use of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14 (suppl 2): 37-41.
 26. Borigini MJ, Paulus HE. Innovative treatment approaches for rheumatoid arthritis. Combination therapy. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 689-710.