

PŮVODNÁ PRÁČA

**ANALÝZA PODÁVÁNÍ KOMBINOVANÉ TERAPIE DMARDs
U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V ČESKÉ
A SLOVENSKÉ REPUBLICE**

Š. FOREJTOVÁ, A. PAVELKOVÁ, J. ZVÁROVÁ¹, J. ROVENSKÝ², A. TUCHYŇOVÁ², K. PAVELKA

**ANALYSIS OF DMARDs COMBINATION THERAPY IN
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE CZECH
AND SLOVAK REPUBLICS**

Revmatologický ústav, Praha

Ředitel: doc. MUDr. K. Pavelka, DrSc.

¹Evropské centrum pro medicínskou informatiku, statistiku a epidemiologii UK a AV ČR, Praha

Vedoucí: prof. RNDr. J. Zvárová, DrSc.

²Vysokošpecializovaný odborný ústav reumatických chorób, Piešťany

Ředitel: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Souhrn

Autoři provedli epidemiologickou studii, jejíž výsledky analyzovaly užívání kombinované terapie chorobu modifikujícími léky (DMARDs) při léčbě revmatoidní artritidy. Studie byla provedena současně s epidemiologickým šetřením, které vyhodnocovalo příčiny přerušení terapie jednotlivými DMARDs podávanými v monoterapii. Jednalo se o retrospektivní multicentrickou studii, kdy byla využita dokumentace z 15 ambulantních i lůžkových zařízení na území České a Slovenské republiky. Na základě této dokumentace byl lékařem vyplněn dotazník pro počítačové zpracování. Bylo zachyceno 125 případů přerušení kombinované terapie DMARDs, z toho ve 111 případech bylo zachyceno přerušení dvojkombinace. Nejčastěji bylo zachyceno přerušení terapie antimalariky a metotrexátem (27 případů) a antimalariky a sulfasalazinem (23 případů). Průměrná délka léčby dvojkombinací dosáhla 15 měsíců. Pro nežádoucí účinky byla ze 111 zachycených případů přerušena kombinovaná terapie v 53 případech (47,75 %), pro nedostatečnou účinnost v 46 případech (41,1 %). Průměrná délka trvání nemoci v době nasazení kombinované léčby dosáhla téměř 98 měsíců. Klíčová slova: revmatoidní artritida, chorobu modifikující léky, DMARDs, kombinovaná terapie, nežádoucí účinky, nedostatečná účinnost.

Summary

The authors carried out an epidemiological study analysing the results of therapy combining disease modifying drugs (DMARDs) in treatment of rheumatoid arthritis. The study was accompanied by an epidemiological survey with an objective to find out the reasons why patients interrupted the administration of monotherapy DMARDs. The study was retrospective and multicentric. Records of 15 out-patient and in-patient centres from both the Czech and Slovak Republics were used. Based on the documents, physicians filled a questionnaire for computer processing. 125 cases of interrupted DMARDs combination therapy were detected, out of that 111 cases combined two DMARDs. The most frequent interrupted therapy was antimalarials+methotrexate combination (27 cases) followed by antimalarials+sulphasalazine combination (23 cases). Average duration of two DMARDs combination therapy was 15 months. Out of the 111 cases, 53 patients (47.7 %) interrupted the combination therapy for adverse effects and 46 patients (41.4 %) for inadequate efficiency. Average duration of disease at the time the combination therapy was administered was 98 months.

Key words: rheumatoid arthritis, disease modifying drugs, DMARDs, combination therapy, adverse effects, inadequate efficiency.

ÚVOD

V posledních deseti letech se radikálně změnilý názory na strategii v léčbě revmatoidní artritidy (RA). Dlouhou dobu byl při terapii této choroby uplatňován tzv. pyramidální přístup, kdy bylo doporučováno nejdříve používat nesteroidní antirevmatika (NSA) či aspirin a účinnější, tzv. chorobu modifikující léky, byly k terapii RA přidávány až se značným zpožděním. Strategie v léčbě uplatňující pyramidální přístup vycházela totiž z několika předpokladů: 1. RA je benigní onemocnění, které nezkracuje přežívání nemocných, 2. NSA a aspirin byly považovány za málo toxickou terapii, 3. naopak chorobu modifikující léky jsou natolik toxické, že nejsou vhodné k rutinnímu používání v léčbě RA. Zkušenosti z posledních desetiletí nás přesvědčují, že žádný z těchto předpokladů není správný. Výsledný stav pacientů, kteří byli dosud léčeni podle tohoto klasického, tzv. pyramidálního přístupu, je velmi neuspokojivý a vede tak k radikálnímu přehodnocení dřívějších názorů na terapii (1). Bylo totiž zjištěno, že RA vede nejen k poklesu funkční schopnosti, zvýšení disability a morbiditu, ale značně zvyšuje i mortalitu nemocných. Například Wolfe a spol. uvádějí, že mortalita je 1,98–3,08krát vyšší u pacientů s RA ve srovnání s ostatní populací (2). Současně bylo zjištěno, že pacienti umírají hlavně na infekční komplikace, lymfoproliferativní malignity a gastrointestinální příhody. Také užívání NSA významně zvyšuje morbiditu i mortalitu nemocných. Bylo zjištěno, že gastroduodenální vředy se vyskytnou u 13,8 % pacientů s RA, kteří chronicky užívají NSA po dobu méně než 1 roku a u 25,9 % pacientů užívajících NSA po dobu 1 až 25 let (1). Také názory na vysokou toxicitu některých běžně užívaných DMARDs prodělaly v posledních letech radikální změny. Fries a spol. spočítali index toxicity pro některé běžně užívané choroby modifikující léky a NSA a zjistili, že index toxicity u hydroxychlorochinu a intramuskulárně podávaného zlata je značně menší než index toxicity některých běžně užívaných NSA, zatímco index toxicity pro metotrexát a azathioprin je přibližně roven indexu toxicity běžně užívaných NSA (3, 4). Protože bylo prokázáno, že NSA pouze tlumí zánětlivé příznaky, jako je bolest a ztuhlost, ale nemají na rozdíl od některých DMARDs vliv na vývoj rentgenové progresy onemocnění, doporučuje se dnes podávat DMARDs ihned po stanovení diagnózy RA. Nicméně ani efekt terapie těmito chorobu modifikujícími léky podávanými sekvenčně není dodnes uspokojivý. Cílem léčby RA je navození remise onemocnění. Protože však příčina RA není dosud známá, kauzální léčbu nemáme a remisi se podaří navodit jen u malého procenta pacientů. Podávání běžně užívaných DMARDs je často založeno na empirickém principu. Snahou léčby RA je tedy alespoň zmírnit synovitidu, zlepšit funkční poškození a omezit tkáňové poškození. Některé léky však mohou být u určitých pacientů neúčinné již od začátku jejich podávání, u někte-

řích se vyvine během léčby rezistence na jejich působení. Kromě toho řada léků užívaných v terapii RA musí být vysazena pro nežádoucí účinky. Odhaduje se, že 80–90 % všech podávaných DMARDs je vysazováno do 2 let od zahájení léčby, a to pro jejich nežádoucí účinky či pro nedostatečnou účinnost. Výjimku tvoří metotrexát, který je často podáván déle než 5 let (5, 6, 7). Jednou z cest, jak získat kontrolu nad chorobou a předcházet tak ireverzibilnímu poškození kloubů pro neúčinnost terapie, je podávání choroby modifikujících léků v kombinacích. Dříve bylo doporučováno podávat kombinovanou terapii u agresivních, pokročilých forem RA, kdy onemocnění dosud nereagovalo na tradiční léčbu jedním DMARDs. Bylo však zjištěno, že 90 % pacientů má kloubní destrukce již po 2 letech trvání choroby, neboť zánětlivá aktivita onemocnění a stupeň kloubního poškození bývá nejrychlejší právě v tomto období. Proto se dnes doporučuje podávat kombinovanou terapii i u časných RA pacientům s nepříznivými prognostickými faktory (8, 9). Bohužel však máme dosud jen velmi málo klinických randomizovaných studií, které by ověřovaly účinnost kombinované terapie u pacientů s časnou RA. Existuje však několik racionálních předpokladů, které podporují dosavadní názory na efektivitu podávání kombinované léčby DMARDs. Přestože neznáme přesný mechanismus působení jednotlivých DMARDs na průběh RA, předpokládá se, že každý lék působí jiným mechanismem. Jejich kombinace pak pravděpodobně může mít synergický nebo alespoň aditivní efekt. Kromě toho používání léků s různým druhem toxicity v kombinaci může zlepšovat poměr účinek/toxicita a může tak vést k možnosti snížení dávek jednotlivých DMARDs. Kombinovaná léčba může také zpomalovat vývoj lékové rezistence.

Kombinovaná terapie DMARDs může být užívána různými způsoby. Bylo popsáno několik strategií, které se lišily sekvencí podávání jednotlivých DMARDs (8). Mezi nejdůležitější strategie patří:

1. Step-down strategie popsána Wilskem a Healeyem, kde kombinovaná terapie je podávána od začátku onemocnění. V okamžiku, kdy je dosaženo kontroly nad chorobou, dochází k postupnému vysazování léků, a to tak, že nejdříve jsou vysazovány léky více toxické a pacientovi pak zbyvá co nejméně toxická udržovací terapie.

2. Step-up strategie navržená Farrem a spol. předpokládá, že druhý lék je přidáván do kombinace v okamžiku, kdy první lék uspokojivě nekontroluje aktivitu choroby nemocného (10).

3. Jiným typem kombinované léčby DMARDs je overlap&switch strategie. Druhý lék je přidáván do kombinace tehdy, když chceme přejít v léčbě od jednoho léku k druhému. Oba léky jsou podávány současně po určité omezené období, a to tak dlouho, dokud nezačne působit při kontrole choroby druhý nasazovaný lék. Poté je terapie původním lékem přerušena.

4. Tzv. paralelní podávání dvou nebo více DMARDs znamená, že kombinovaná terapie je podávána od počátku

onemocnění. Neexistují však spolehlivá data, která by jasně definovala, jak má být v léčbě pokračováno při získání kontroly nad chorobou, tj. zda má být snižována dávka všech podávaných DMARDs, či zda má být redukován počet podávaných léků.

5. Podle tzv. strategie zubů pily, která byla navržena Friemsem, jsou DMARDs v léčbě RA nasazovány časně již při stanovení diagnózy RA, dříve než se objeví ireverzibilní destruktivní změny kloubů. DMARDs jsou pak používány kontinuálně a dlouhodobě, přičemž je pravidelně a pečlivě vyhodnocována disabilita pacienta a při zhoršení stavu dochází ke změně bazální léčby. DMARDs jsou podávány a střídány v monoterapii i v kombinacích. Dosud však v této strategii nebylo vypracováno pořadí léků, podle kterého by bylo vhodné bazální léčbu měnit (11, 12). Stejně tak ještě nebyla vytvořena pravidla, podle kterých by měli být vytypováni pacienti s RA, u kterých je léčba RA kombinovanou terapií indikována.

Jak již bylo zmíněno výše, existuje poměrně málo randomizovaných studií, které by prokazovaly účinnost kombinované terapie ve srovnání s léčbou jedním DMARDs. Tak například Möttönen a spol. srovnávali účinnost kombinované terapie sulfasalazinem, metotrexátem, hydroxychlorochinem a prednisolonem s léčbou DMARDs v monoterapii, a to s nebo bez prednisolonu. Po dvou letech bylo dosaženo remise signifikantně častěji u pacientů s kombinovanou terapií (39/97) ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií (18/98; $p=0,003$), přičemž se nezvýšilo množství nežádoucích účinků ve skupině s kombinovanou terapií (13).

Stejně tak byla prokázána účinnost kombinované terapie metotrexátem a cyklosporinem. Tugwell a spol. prokázali účinnost v dvojité slepé randomizované studii, kdy byl cyklosporin přidán do kombinace v případě nedostatečné účinkujícího metotrexátu (14). Ke stejnému závěru dochází Stein a spol. (15). Tyto dvě studie ověřovali účinnost, tzv. step-up strategie. Nicméně nebyla zatím ověřena účinnost tam, kde původně nebyla dostatečná účinnost terapie cyklosporinem a do kombinace by pak byl přidán metotrexát. A tak zatím nebylo prokázáno, zda nestačilo vyměnit neúčinkující metotrexát za cyklosporin.

Tato tzv. step-up strategie byla použita v poslední době i ve studiích ověřujících účinnost kombinované léčby DMARDs spolu s biologickou terapií. Ve studii, jejíž výsledky publikovali Maini a spol. v roce 1998, byli pacienti užívající metotrexát rozděleni do 7 skupin s přibližně 14 pacienty. Tyto skupiny dostávaly tři různé dávky monoklonální chimerické protilátky anti-TNF α (1, 3 nebo 10 mg/kg) v 0., 2., 6., 10. a 14. týdnu terapie v kombinaci s metotrexátem 7,5 mg týdně nebo s placebem. Speciálně ve skupině s 1 mg/kg, kde byla kombinace metotrexátem, byla prokázána prolongovaná odpověď, potvrzující synergistický efekt působení obou podávaných látek, zatímco ve skupině dostávající pouze tuto nízkou dávku monoklonální protilátky anti-TNF α bez me-

totrexátu byla odpověď na léčbu nedostatečná (16). V jiné studii byl prokázán synergický efekt solubilního TNF α receptoru (p75): fusovaného s Fc proteinem (etanercept) podávaného spolu s metotrexátem. Etanercept a placebo byly v randomizované studii podávány pacientům s aktivní RA, kteří byli alespoň 6 měsíců léčeni stabilními dávkami metotrexátu v dávce 15–25 mg týdně. Podávání této kombinace bylo bezpečné a přineslo signifikantně vyšší klinický efekt než podávání samotného metotrexátu (17).

Vědecké ověření strategie paralelního podávání více DMARDs podali O'Dell a spol. Ve dvouleté studii srovnávali účinnost terapie ve třech skupinách. V první podávali trojkombinaci terapie metotrexát, sulfasalazin a hydroxychlorochin, v druhé kombinaci sulfasalazin a hydroxychlorochin, ve třetí metotrexát samotný. První skupina léčená trojkombinací měla po 2 letech léčby signifikantně lepší výsledky než ostatní 2 skupiny (18).

V randomizované dvojité slepé studii COBRA M. Boers a spol. srovnávali kombinovanou léčbu sulfasalazinem (2 mg/den), metotrexátem (7,5 mg týdně po dobu 40 týdnů) a prednisolonem (v úvodu 60 mg denně s postupným snižováním po 6 týdnech ke konečné dávce 7,5 mg denně) s monoterapií sulfasalazinem samotným. Pacienti léčení kombinovanou léčbou měli v prvním půlroce rychlejší ústup bolesti, ztuhlosti i pokles zánětlivých parametrů. V druhém půlroce se obě skupiny pacientů v klinických parametrech vyrovnávali a po 1 roce léčby nebylo mezi oběma skupinami při hodnocení signifikantního rozdílu v klinickém hodnocení. Skupiny však byly srovnávány z hlediska rentgenové progresy onemocnění po 1 roce a 2 letech léčby a bylo zjištěno, že skupina léčená kombinovanou léčbou měla signifikantně méně erozivních změn po prvním i druhém roce sledování (19). Znamenalo to vědecké ověření účinnosti metody sestupnými kroky.

Podle některých autorů se zdá být strategie step-up nejúspěšnější strategií v léčbě aktivní RA (8). Dvojité slepá, randomizovaná studie ATTRACT (léčba chimerickou anti-TNF α -influximabem spolu s metotrexátem u pacientů, kteří byli nejméně 3 měsíce léčeni metotrexátem s nedostatečným efektem) prokázala velmi dobrou klinickou účinnost s nástupem efektu během několika dní (20). Navíc po 1 roce léčení byla prokázána zástava rentgenové progresy, a to i u pacientů, u kterých nebyl během léčby dostatečný klinický efekt (21).

CÍLE STUDIE

Studie byla provedena současně s epidemiologickým šetřením, které vyhodnocovalo příčiny přerušení terapie jednotlivých DMARDs podávaných v monoterapii, a to z důvodů nežádoucích účinků nebo nedostatečné účinnosti. V tomto šetření bylo vyhodnoceno celkem 1162 případů přerušení monoterapie DMARDs u 760 pacientů (15 ambu-

lantních a lůžkových zařízení v ČR a SR). Účelem paralelní studie, jejíž výsledky vyhodnocovaly příčiny přerušení kombinované terapie chorobu modifikujícími léky, bylo retrospektivně zjistit frekvenci podávání jednotlivých kombinací a vyjádřit se k jejich účinnosti a toxicitě. Studie si tedy kládla následující cíle:

1. zhodnotit četnost podávání jednotlivých kombinací DMARDs a získat tak přehled o způsobu podávání kombinací u nás;

2. zhodnotit hlavní příčiny přerušení kombinované terapie DMARDs u pacientů s RA v ČR a SR z důvodů:

a) nežádoucích účinků,

b) nedostatečné účinnosti;

3. zhodnotit léčbu DMARDs z hlediska:

a) průměrné délky léčby jednotlivými kombinacemi,

b) četnosti nežádoucích účinků jednotlivých kombinací DMARDs,

c) průměrné doby trvání nemoci v době zahájení léčby.

METODOLOGIE

Byl vypracován dotazník pro počítačové zpracování, který byl vyplňován lékařem podle záznamu v dostupné zdravotnické dokumentaci, pocházející z 15 ambulancí i lůžkových revmatologických zařízení na území České a Slovenské republiky. Při vyplňování byl kladen důraz na zmapování používání kombinované léčby DMARDs u nás v posledních 15 letech.

Podle připraveného dotazníku byly sledovány tyto údaje:

1. demografické (věk, pohlaví, délka trvání nemoci v době nasazení kombinované léčby),

2. sledované kombinace DMARDs (dvojkombinace i kombinace vyššího řádu),

3. příčiny přerušení kombinované léčby DMARDs z důvodů:

a) nežádoucích účinků,

b) nedostatečné účinnosti,

c) jiných příčin,

4. celková doba léčby danou kombinací.

Údaje pak byly počítačově zpracovány odborníkem na zdravotnickou statistiku.

CHARAKTERISTIKA SOUBORU PACIENTŮ

Celkově byla zachycena kombinovaná léčba DMARDs u 125 pacientů. Bylo zaznamenáno 111 případů terapie dvojkombinací DMARDs a 14 kombinací DMARDs vyššího řádu. Poměr muži:ženy byl 25:100. Průměrný věk v době zahájení léčby byl $51,55 \pm 13,19$ let. Průměrná doba trvání nemoci v době zahájení kombinované léčby byla $97,93 \pm 92,26$ měsíce. Charakteristiku souboru pacientů udává tabulka 1.

VÝSLEDKY STUDIE

1. Studie vyhodnocující podávání kombinované terapie DMARDs v České a Slovenské republice byla provedena současně se studií, která hodnotila příčiny přerušení terapie DMARDs u pacientů s RA podávaných v monoterapii. Celkově bylo u 760 pacientů zachyceno 1162 případů přerušení terapie DMARDs podávaných v monoterapii a 125 případů kombinované léčby DMARDs. Kombinovaná terapie byla tedy zachycena u 16,44 % pacientů. Podíl ze všech 1287 zachycených případů přerušení jakékoliv terapie RA činil pro dvojkombinace 9,71 %.

2. V daném souboru zachycených 125 případů přerušení kombinované léčby DMARDs bylo zjištěno 111 případů přerušení terapie dvojkombinacemi, ve 14 případech bylo zachyceno přerušení terapie kombinace vyššího řádu. Mezi dvojkombinacemi bylo nejčastěji zaznamenáno přerušení kombinované terapie antimalariky a metotrexátem (27 případů) a antimalariky a sulfasalazinem (23 případů). Dále bylo v 16 případech zachyceno přerušení kombinované terapie metotrexátem a zlatem a ve 12 případech kombinace antimalariky a zlatem. V 9 případech bylo zaznamenáno přerušení terapie cyklosporinem a metotrexátem a v 8 případech přerušení kombinované léčby metotrexátem a sulfasalazinem. Přehled jednotlivých zachycených kombinací terapie a jejich počet udává tabulka 2.

3. Průměrnou délku terapie jednotlivými kombinacemi DMARDs (v měsících) udává tabulka 3. Průměrná délka léčby dvojkombinacemi činila $15,02 \pm 15,62$ měsíce. Nejčastěji zachycená kombinace, tj. terapie antimalariky a metotrexátem, měla průměrnou délku podávání $12,44 \pm 10,74$ měsíce, kdy $n=27$. Nejkratší dobu byla podávána kombinovaná léčba cyklosporinem a metotrexátem ($6,33 \pm 6,89$ měsíce, $n=9$).

4. Pro nežádoucí účinky bylo ze zachycených 111 případů přerušení terapie dvojkombinací přerušena terapie v 53 případech (47,8 %). V největším procentu byla u častěji zachycených kombinací pro nežádoucí účinky přerušena terapie metotrexátem a sulfasalazinem. Tato kombinace byla pro nežádoucí účinky vysazena v 5 z 8 případů (tj. 62,5 %). Kombinace antimalarika a zlata byla pro nežádoucí účinky vysazena v 7 případech z celkových 12 (tj. 58,3 %). Neméně často byla u frekventněji zachycených kombinací vysazována pro nežádoucí účinky terapie antimalariky a sulfasalazinem (9 z 23 případů přerušení, tj. 39,1 %).

5. Pro nedostatečnou účinnost bylo z celkových 111 zachycených případů přerušení dvojkombinacemi zachyceno 46 případů přerušení (tj. 41,4 %). Z častěji zaznamenaných případů dvojkombinací byla nejvíce pro nedostatečnou účinnost přerušována terapie antimalariky a sulfasalazinem (12 z 23 zachycených případů přerušení terapie touto dvojkombinací, tj. 52,2 %). Nejméně často

Tab. 1. Charakteristika pacientů léčených kombinovanou léčbou.

Celkový počet zachycených přerušení dvojkombinací	111
Počet kombinací vyššího řádu	25
Poměr muži:ženy	25:100
Průměrný věk v době zahájení kombinované léčby (měsíce)	51,55±13,19
Průměrná doba trvání nemoci v době zahájení léčby (měsíce)	97,93±92,96

Tab. 2. Četnost jednotlivých zachycených terapií dvojkombinacemi.

Kombinace DMARDs	n
antimalarika+metotrexát	27
antimalarika+sulfasalazin	23
metotrexát+zlato	16
antimalarika+zlato	12
cyklosporin A+metotrexát	9
metotrexát+sulfasalazin	8
sulfasalazin+zlato	4
antimalarika+D-penicilamin	3
antimalarika+azathioprin	2
azathioprin+metotrexát	2
cyklofosfamid+sulfasalazin	1
cyklosporin A+zlato	1
D-penicilamin+zlato	1
azathioprin+D-penicilamin	1
azathioprin+cyklofosfamid	1
Celkem	111

Tab. 3. Průměrná délka trvání léčby jednotlivými kombinacemi DMARDs (měsíce).

Kombinace DMARDs	n	Průměrná doba léčby ±s.d. (měsíce)
AM+MTX	27	12,44±10,74
AM+SAS	23	11,43±7,84
MTX+Au	16	14,25±14,93
AM+Au	12	22,83±16,79
CyA+MTX	9	6,33±6,89
MTX+SAS	8	8,13±5,30
Celkem	111	15,02±15,62

AM – antimalarika, Au – zlato, CyA – cyklosporin A, MTX – metotrexát, SAS – sulfasalazin

Tab. 4. Příčiny přerušení u jednotlivých kombinací DMARDs.

Kombinace DMARDs	n	Vysazení pro nežádoucí účinky	Vysazení pro nedostatečnou účinnost	Jiné důvody
AM+MTX	27	12 (44,4%)	13 (48,2%)	2 (7,4%)
AM+SAS	23	9 (39,1%)	12 (52,2%)	2 (8,7%)
AM+Au	12	7 (58,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)
MTX+Au	16	8 (50,0%)	5 (31,3%)	3 (18,7%)
CyA+MTX	9	6 (66,7%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
MTX+SAS	8	5 (62,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)
Celkem	111	53 (47,8%)	46 (41,4%)	12 (10,8%)

AM – antimalarika, Au – zlato, CyA – cyklosporin A, MTX – metotrexát, SAS – sulfasalazin

byla pro nedostatečnou účinnost z frekventněji zjištěných kombinací přerušena terapie metotrexátem a cyklosporinem A (1 z 9, tj. 11,11 %) a dále antimalariky a zlatem (3 z 12, tj. 25 %).

6. Přehled důvodů přerušení jednotlivými kombinacemi DMARDs udává tabulka 4.

DISKUSE

Kombinovaná terapie je v posledním desetiletí ve světě i u nás častěji používána v léčbě revmatoidní artritidy. Jak již bylo zmíněno výše, existuje jen málo kontrolovaných studií, které by bezpečně prokazovaly účinnost užitých kombinací. Jako prokazatelně účinné byly shledány kombinace metotrexát + antimalarika, metotrexát + antimalarika + sulfasalazin, metotrexát + cyklosporin, metotrexát+sulfasalazin a sulfasalazin + cyklosporin. Za pravděpodobně účinné jsou doposud považovány kombinace metotrexát+injekční zlato, sulfasalazin + antimalarika, injekční zlato+antimalarika a antimalarika + cyklosporin. Prokazatelně neúčinná při léčbě revmatoidní artritidy byla shledána kombinace penicilamin + antimalarika a metotrexát + azathioprin. Obecně

za nevhodné se považuje používat v jakékoliv kombinované léčbě RA penicilamin a cyklofosfamid.

V daném souboru 111 případů terapie dvojkombinacemi byla nejčastěji zachycena terapie antimalariky + metotrexátem, což je kombinace s prokázanou účinností. Také další dvě nejčastěji zachycené kombinace, tj. antimalarika + sulfasalazin a metotrexát + zlato jsou považovány v léčbě RA za kombinace s pravděpodobnou účinností.

Bohužel však byly v tomto poměrně malém souboru zachyceny i kombinace, které jsou považovány za neúčinné, a to v 3 případech antimalarika+penicilamin a ve 2 případech metotrexát + azathioprin. Ve 4 případech byla zachycena kombinace sulfasalazinu+zlata, což je obecně považováno za nevhodnou kombinaci pro potenciaci nežádoucích účinků, i když v našem souboru právě u této kombinace byla zjištěna nejdelší průměrná doba podávání a důvodem přerušení byla v 75 % nedostatečná účinnost. Současně byla v daném souboru zachycena v dalších 4 případech kombinovaná terapie používající v kombinaci penicilamin nebo cyklofosfamid, což jsou DMARDs doposud nedoporučované používat v kombinacích při léčbě RA. Naopak prokazatelně účinná kombinace terapie cyklosporin+metotrexát byla zachycena v daném souboru pouze v 9 případech a měla

druhou nejkratší průměrnou délku užívání, dosahující pouze 6 měsíců. Tento poznatek je v souladu s údajem, který byl zjištěn již ve studii sledující délku terapie jednotlivými DMARDs užívaných v monoterapii. V této studii byla nejkratší průměrná léčba chorobu modifikujícími léky zjištěna pro cyklosporin (průměrná délka léčby dosáhla u cyklosporinu 9 měsíců), což jsme si vysvětlovali nevelkou zkušeností s podáváním tohoto léku mezi revmatologickou veřejností a současně ekonomickým tlakem vyvíjeným na preskribujícího lékaře ve smyslu předepsaného limitu na léky.

Průměrná doba trvání nemoci v době zahájení kombinované léčby dosáhla téměř 98 měsíců. Z tohoto údaje jasně vyplývá, že v našich zemích doposud přetrvává zvyklost používat DMARDs v léčbě RA podle tzv. pyramidálního přístupu a pacienti dostávají kombinovanou léčbu poměrně pozdě.

Průměrná délka podávání všech kombinací dosáhla 15 měsíců. Tento údaj nemůžeme srovnat se zkušenostmi z jiných zemí, neboť údaje o době podávání a „přežívání“ jednotlivých kombinací ve světové literatuře dosud chybí.

Autoři daného šetření jsou si vědomi, že daný soubor 111 zachycených přerušení kombinované terapie je příliš malý na to, aby z něj byly učiněny závěry hodnotící globálně používání kombinované terapie DMARDs u nás. Přesto však tato studie představuje jistou „epidemiologickou sondu“ do užívání kombinované léčby DMARDs v našich ambulancích. Vyplývá z ní, že ne vždy je podávání této léčby u nás v souladu s dostupnými vědeckými poznatky a že je nutné výběr kombinací při léčbě RA mezi revmatologickou veřejností zkvalitnit.

V brzké budoucnosti by bylo vhodné studii zopakovat u většího množství případů kombinované léčby a vyhodnotit pak podrobněji „přežívání“ jednotlivých kombinací z hlediska jejich účinnosti a toxicity.

LITERATURA

- Fries, J.F.:** Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39, 2000, Suppl. 1, s. 30–35.
- Wolfe, F., Mitchell, D.M., Sibley, J.T. et al.:** The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 37, 1994, s. 481–494.
- Fries, J.F., Williams, C.A., Bloch, D.A.:** The relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 34, 1991, s. 1353–1360.
- Fries, J.F., Williams, C.A., Ramey, D., Bloch, D.A.:** The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*, 36, 1993, s. 297–306.
- Singh, G., Fries, J.F., Williams, C.A., Zatarin, E., Spitz, P., Bloch, D.A.:** Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheum*, 18, 1991, č. 2, s. 188–194.
- Jaarsveld, C.H.M., Jacobs, J.W.G., van der Veen, M.J., Blaauw, A.M. et al.:** Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 59, 2000, s. 468–477.
- Blomqvist, P., Feltelius, N., Ekblom, A., Klareskog, L.:** Rheumatoid arthritis in Sweden. Drug prescriptions, costs and adverse drug reaction. *J Rheum.*, 27, 2000, č. 4, s. 1171–1177.
- van Riel, P.L.C.M., Haagsma, C.J., Furst, D.E.:** Pharmacotherapeutic combination strategies with disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clin Rheum*, 13, 1999, s. 689–700.
- Möttönen, T.T., Hannonen, P.J., Boers, M.:** Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*, 178, 1999, Suppl. 18, s. 59–65.
- Farr, M., Kitas, G., Bacon, P.A.:** Sulphasalazine in rheumatoid arthritis, combination therapy with D-penicillamin or sodium aurothiomalate. *Clin Rheum*, 7, 1988, s. 242–248.
- Fries, J.F.:** Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the “sawtooth” strategy. *J Rheum*, 17, 1990, s. 12–15.
- Sokka, T., Hannonen, P.:** Utility of disease modifying antirheumatic drugs in “sawtooth” strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patient up to 15 years. *Ann Rheum Dis*, 58, 1999, s. 618–622.
- Möttönen, T.T., Hannonen, P.J., Leirisalo-Repo, M., Nissila, N. et al.:** Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. FIN-RACo trial group. *Lancet*, 353, 1999, s. 1568–1573.
- Tugwell, P., Pincus, T., Yocum, D. et al.:** Combination therapy with cyclosporine and metotrexate in severe rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*, 333, 1995, s. 137–141.
- Stein, C.M., Pincus, T., Yocum, D. et al.:** Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and metotrexate for forty-eight weeks: An open-label extension study. The Metotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum*, 40, 1997, s. 1843–1851.
- Maini, R.N., Breedveld, F.C., Kalden, J.R. et al.:** Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly metotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 41, 1998, s. 1552–1563.
- Weinblat, M.F., Kremer, J.M., Bankhurst, A.D. et al.:** A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:FC fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving metotrexate. *New Engl J Med*, 37, 1999, s. 1492–1498.
- O'Dell, J.R., Haire, C.E., Erikson, N. et al.:** Treatment of rheumatoid arthritis with metotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *New Engl J Med*, 334, 1996, s. 1287–1291.
- Boers, M., Verhoeven, A.C., Markuse, H.M. et al.:** Randomised comparison of combined step-down prednisolone, metotrexate and sulfasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350, 1997, s. 309–318.
- Maini, R., StClair, E.W., Lipsky, P. et al.:** Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial, ATTRACT Study Group. *Lancet*, 354, 1999, s. 1932–1939.
- Lipsky, P.E., van der Heijde, D.M., Maini, R.N. et al.:** Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*, 334, 2000, s. 1594–1602.

Do redakcie došlo 17.1.2001.

Adresa autora: MUDr. Š. Forejtová, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, Česká republika.