

APRECIEREA IMPACTULUI TRIPLEI
TERAPII COMBINATE CU METOTREXAT,
LEFLUNOMID ȘI WOBENZYM ASUPRA CALITĂȚII
VIEȚII BOLNAVILOR CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Osama HELLIS,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Assessment of impact on quality of life in patients with rheumatoid arthritis of the use of combined triple therapy methotrexate, leflunomide and wobenzym

The aim of the study was to assess the quality of life of patients with rheumatoid arthritis (RA) in the appointment of a triple combination therapy with methotrexate (MT), leflunomide (LF) and Wobenzym (WFB).

During the study period, patients in both groups showed improved functional status. In the group with triple therapy, the average HAQ decreased from 1,5 to 0,5, and in the monotherapy group, the MT and LF – from 2,5 to 2,0 and 0,75 points ($p = 0,008$). The number of patients with minimal disruption to functional status (HAQ of 0 to 1.0), moderate (HAQ 1,1 to 2,0) and severe (HAQ 2,1 to 3,0) at the end of the study in both groups was similar. Thus, the original between-group differences in functional improvement was observed. All types of therapy reduced the average daily doses of corticosteroids, together with 5,0 to 2,5 mg (all groups) and NSAIDs were abolished in 76% of patients receiving triple therapy, and approximately 50% with MT and LF alone. Thus, intergroup differences were observed in the reduction of inflammatory syndrome in triple DMARD therapy.

Резюме

Оценка воздействия на качество жизни больных ревматоидным артритом при использовании комбинированной тройной терапии метотрексатом, лефлуномидом и wobenzимом

Цель исследования состояла в оценке качества жизни пациентов с ревматоидным артритом (РА) при назначении тройной комбинированной терапии метотрексатом (МТ), лефлуномидом (ЛФ) и wobenzимом (ВОБ).

Во время исследования пациенты в обеих группах показали улучшение функционального состояния. В группе с тройной терапией средний показатель HAQ снизился с 1,5 до 0,5, а в группе с монотерапией, как МТ, так и ЛФ – от 2,5 до 2,0 и 0,75 ($p = 0,008$). Число пациентов с минимальным нарушением функционального состояния (HAQ от 0 до 1,0), средним (HAQ 1,1 до 2,0) и выраженным (HAQ 2,1 до 3,0) в конце исследования в обеих группах было аналогичным. Таким образом, подлинные межгрупповые различия в функциональных улучшениях не наблюдались. Использование всех видов терапии привело к снижению средней суточной дозы кортикостероидов, одновременно с 5,0 до 2,5 мг (во всех группах) и НПВП были отменены у 76% пациентов, получавших тройную терапию, и примерно у 50%, принимавших МТ и ЛФ в монотерапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, качество жизни, показатель HAQ, комбинированное лечение.

Actualitatea temei

O direcție importantă pentru îmbunătățirea terapiei artritei reumatoide (AR) este studiul combinat al câtorva preparate de bază [1, 7]. Combinarea a două preparate de bază nu s-a soldat cu succes [1, 2, 7]. Aceasta a dus la studierea a trei preparate de fond tradiționale – metotrexatul, leflunomida și wobenzymul. La începutul studiului nostru au fost publicate rezultatele numai a două cercetări efectuate în spitalele din SUA [2, 5, 6]. A fost demonstrat că tripla terapie este eficientă și relativ sigură pentru a suprima simptomele inflamatorii la bolnavii cu AR [3, 4]. Aceste rezultate ne-au determinat să realizăm studii proprii de eficacitate și toleranță a aplicării împreună cu metotrexatul a leflunomidei și wobenzymului în tratamentul AR, concentrându-ne asupra analizei de menținere în timp a efectului obținut și a influenței terapiei asupra progresiei radiologice a semnelor de destrucție articulară.

Scopul studiului este de a aprecia impactul triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și wobenzym asupra calității vieții bolnavilor cu artrită reumatoidă.

Material și metode

Pentru realizarea studiului și atingerrea obiectivelor propuse, am selectat un lot de 150 de pacienți cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic ARA (1987). Studiul a fost desfășurat în baza Spitalului Clinic Municipal Sfânta Treime, mun. Chișinău (USMF Nicolae Testemițanu, Catedra Medicină Internă nr. 1, FR și SC, secția Reumatologie) în perioada 2005-2010. Lotul de studiu a fost structurat din 3 grupuri de pacienți absolut comparabili între ei. Toți pacienții au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă elaborat de

noi, pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică a AR, precum și eficacitatea tratamentului administrat.

Rezultate

Tratamentul asociat prin tripla terapie

Din cei 50 de pacienți randomizați cu terapie triplă, au finisat tratamentul în cadrul studiului 39 de persoane, 14 (35,89%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare – 2 ani și 8 luni, minim – 6 luni, maxim – 3 ani și 6 luni), la 13 din 14 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi – cu remisiune, 6 – cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea timpurie persistentă, obținută medicamentos, s-a menținut la un pacient timp de 3,5 ani, la 3 pacienți – 3 ani, la un pacient – 2,5 ani, la altul – 1,5 ani. La 5 din 6 bolnavi ai acestui lot am determinat un debut timpuriu al AR (boala a persistat în medie 0,69 ani). La 6 pacienți pe parcursul a 0,5-2 ani de evidență medicală au persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient – ACR20, care a fost stabilă (acesta a schimbat ulterior tripla terapie pe LF).

Efectul obținut către sfârșitul terapiei triple s-a micșorat doar la un pacient (tratamentul aplicat a fost schimbat pe terapie DMARD biologic – tocilizumab 8 mg/kg/corp).

Conform evidenței pacienților care au finisat tripla terapie, după abandonarea tratamentului reacții adverse nu au fost înregistrate. Dintre reacțiile adverse tardive la 2 pacienți au fost înregistrate creșterea transaminazelor din ser, nu mai mult de 2 ori față de valorile normale, și anemie cu hemoglobina nu mai joasă de 100g/l, iar la 4 bolnavi au fost înregistrate IRVA.

De asemenea, au fost supravegheați 8 bolnavi la care tripla terapie a fost schimbată fie îndată după finisarea tratamentului dat, fie către finele studiului propriu-zis, dar nu mai înainte de 9 luni de cercetări, adică la etapa în care puteau fi făcute concluziile preventive.

La doi pacienți (unul cu îmbunătățirea efectului cu 50% și al doilea – cu 20%) tripla terapie a fost schimbată cu 2 preparate combinate: MT și wobenzym. Cauza de anulare a LF a fost prezența micronefrolitiazii, obiectivizată prin USG (acești bolnavi la inițierea tratamentului studiat deja prezentau patologie renourinară menționată anterior). La un pacient s-a dezvoltat o hematurie neînsemnată. Pe parcursul următoarelor 6-12 luni de evidență, odată cu trecerea de la tripla terapie la dubla terapie, au scăzut progresiv modificările

patologice suplimentare, menționate anterior (la un pacient la ACR50 s-a menținut efectul benefic, iar la altul – la ACR20). Creșterea în volum a calculului renal a fost atestată la un singur bolnav, tripla terapie fiind sistată. Acest pacient a fost exclus din studiu peste 18 luni de tratament, către acel timp obținându-se un efect benefic cu 20% după criteriile ACR. LF a fost exclusă, iar MT și wobenzymul au fost administrate în continuare. Peste 3 luni la pacientul dat s-au menținut efectele benefice, după criteriile ACR20.

La o bolnavă cu îmbunătățire a stării după criteriile ACR50, LF a fost abandonată din cauza prezenței anemiei (Hb 80g/l), fiind continuată administrarea celorlalte două preparate. Nivelul Hb pe parcurs s-a ridicat, iar efectul obținut nu s-a modificat în următoarele 12 luni de evidență.

Un pacient a obținut remisiune clinică după 24 de luni de tratament și a fost necesară sistarea MT și LF, din cauza apariției gastroduodenitei acute (doza MT a fost micșorată de la 15 mg până la 10 mg pe săptămână). După tratarea gastroduodenitei și trecerea pacientului la MT, ca monoterapie, peste 3 luni au apărut artralgiile, după care s-a reluat tripla terapie.

Pacientul care a dezvoltat distrofie retiniană după 9 luni de tratament și creșterea efectelor cu 20%, tripla terapie a fost schimbată cu LF în monoterapie. Peste 3 luni de administrare efectul obținut s-a menținut.

Bolnava cu TBC pulmonară, agravată de tripla terapie (a fost evidențiată însănătoșire cu ACR50), după tratarea TBC i s-a recomandat continuarea tratamentului cu sulfasalazină, însă fără efect.

La un pacient care a finisat tratamentul cu îmbunătățire de ACR20 tripla terapie a fost schimbată pe MT, doza de administrare fiind de 20 mg/săptămână i/m, însă creșterea dozei și schimbarea modului de administrare a preparatului nu au condus la efectul scontat (fiind examinat peste 3 luni de monoterapie).

La doi pacienți, datorită tratamentului eficient timp de 18 și, respectiv, 21 de luni, tripla terapie a fost substituită cu tratament în monoterapie LF. Într-un caz a fost obținut efect pozitiv de ACR20, iar la celălalt pacient leflunomida nu a avut efect.

Patru pacienți au fost excluși din studiu peste 9 luni de cercetări, din cauza reacțiilor adverse, iar 5 au fost excluși la diferite termene de tratament din cauza încălcărilor regulamentului protocolului de cercetare.

Monoterapie cu metotrexat

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu metotrexat, au finisat tratamentul din cadrul

studiului 25 de persoane, iar 12 sunt la terapie continuă cu aceeași doză (deținem informație la moment doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare – 10 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi – ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului: pe fundal de monoterapie MT s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial fiind 0 îmbunătățire a stării cu 50%, iar spre sfârșit – cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după finalizarea tratamentului cu MT, reacții adverse ulterioare nu au fost înregistrate. Reacții adverse tardive au fost observate la 4 bolnavi (creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori, 3 cazuri înregistrate de IRVA și un pacient cu bronșită acută).

La doi pacienți monoterapia cu MT nu a fost suficientă (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu wobenzym. La combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

17 pacienți nu au finalizat monoterapia cu MT inițiată, din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La 2 dintre ei li s-a schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină. O pacientă a fost exclusă din studiu, din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu 50% de efect pozitiv), iar pe fond de tratament cu sulfasalazină a fost prezent un efect de 20% pozitiv conform ACR (ultima reevaluare fiind după 18 luni în cadrul acestui studiu). La un pacient cu anularea MT după 17 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant, a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină, însă un efect pozitiv nu a fost obținut (fiind la supraveghere suplimentară 4 luni).

Un bolnav a fost exclus din studiu la stadiile timpurii, din cauza RA, și anume a herpesului zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, tratamentul a fost schimbat pe LF și wobenzym și efectul obținut de ACR50 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Trei pacienți au fost excluși din studiu timpuriu, din cauza monoterapiei cu MT neeficiente timp de 9 luni. La doi dintre ei tratamentul cu MT a fost abandonat respectiv peste 15 și 18 luni, fiind schimbat cu LF, care de asemenea a fost neeficace (fiind la evidență 3 și, respectiv, 4 luni), ulterior cu administrare de to-

cilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. Încă un pacient a fost exclus din studiu după 21 de luni de tratament, i s-a indicat leflunomid (la reevaluarea lui peste 3 luni, un efect pozitiv nu a fost semnalat).

Cinci pacienți nu au finalizat tratamentul, fiind excluși din studiu din cauza reacțiilor adverse grave (cancer gastric, limfom malign, fractura colului femural, pneumonie, otită purulentă).

Așadar, din 25 de pacienți care au continuat monoterapia MT la finalizarea studiului (de la 3 luni până la 4 ani) efectul dorit atins a fost menținut la 13 bolnavi (52%), iar din 12 bolnavi supuși monoterapiei cu metotrexat (de la 3 luni până la 4 ani) – la 7 bolnavi (58,33%). Toleranța la ambele tratamente este bună. Efectul s-a micșorat doar la un pacient care a continuat tripla terapie și la doi bolnavi cu monoterapie MT.

Monoterapia cu leflunomid

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu leflunomid, au finalizat tratamentul din cadrul studiului 21 de persoane, iar 9 sunt tratați continuu cu aceeași doză (deținem informație la moment doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare – 14 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: un bolnav – cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 – cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 – ameliorare ACR20. Efectul obținut către sfârșitul studiului: pe fundal de monoterapie LF s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți (inițial îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit – cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților, după finalizarea tratamentului cu LF, au fost înregistrate reacții adverse ulterioare, manifestate prin hepatită toxică medicamentoasă și anemie rebelă la tratament. Reacții adverse tardive au avut 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser cu mai mult de 2 ori, 5 cazuri înregistrate de IRVA, trei pacienți cu bronșită acută și unul cu pneumonie recidivantă).

La doi pacienți monoterapia cu LF nu a fost suficientă (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), tratamentul fiind suplimentat cu wobenzym. La combinarea acestor două preparate s-a obținut îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

23 de pacienți nu au finalizat monoterapia cu LF inițiată, din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La doi din ei li s-a schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină și wobenzym, la 5 am început tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg/corp. O pacientă

a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu ACR50 efect pozitiv), iar pe fundalul tratamentului cu sulfasalazină și wobenzym am obținut un efect pozitiv conform ACR20 (ultima reevaluare fiind după 18 luni în cadrul acestui studiu). La trei pacienți cu anularea LF după 17 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant tratamentul a fost modificat, fiind administrate sulfasalazină și wobenzym, cu prezența îmbunătățirii conform ACR20, fiind la supraveghere suplimentară 8 luni.

Trei pacienți au fost excluși din studiu la stadiile timpurii din cauza RA, și anume herpes zoster, cu efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu sulfasalazină, AINS și wobenzym; efectul de ACR20 obținut s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Doi bolnavi au fost excluși din studiu timpuriu, din cauza monoterapiei cu LF neeficiente timp de 9 luni, dintre care un bolnav a abandonat tratamentul cu MT peste 15 luni, fiind schimbat cu administrare de tocilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. Alt pacient a fost exclus din studiu după 18 luni de tratament, i s-a indicat asocierea de MT și tocilizumab 8 mg/kg/corp, cu efect pozitiv ACR50 (la reevaluarea lui peste 3 luni).

Șapte pacienți nu au finisat tratamentul propus și au fost excluși din studiu, din cauza reacțiilor adverse grave (cancer pulmonar, limfom malign, fractura colului femural, fractură prin tasare a vertebrelor, pneumonie, otită purulentă, agranulocitoză).

Așadar, din 21 de pacienți care au continuat monoterapia LF, la finisarea studiului (de la 3 luni până la 2,8 ani) efectul dorit atins a fost menținut la 17 bolnavi (71,42%), iar din 14 pacienți cu monoterapie cu metotrexat (de la 3 luni până la 2,8 ani) – la 9 bolnavi (64,28%).

Astfel, toleranța la toate cele trei tratamente este bună. Efectul s-a micșorat doar la un pacient, care a continuat tripla terapie, și la patru pacienți cu monoterapie MT și LF. Deci, se poate afirma că aceste metode de tratament sunt eficiente, însă cu o semnificativă eficacitate în cazul triplei terapii cu MT+LF+wobenzym, care prezintă o rată semnificativă de îmbunătățire ACR50, comparativ cu monoterapia MT și LF.

Discuții

În perioada de studiu, la pacienții din ambele grupuri de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În grupul cu tripla terapie, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5; în grupul cu monoterapie MT și LF – de la 2,0 și 2,5 până la 0,75 puncte

($p=0,008$). Numărul pacienților cu tulburarea stării funcționale minimă (HAQ 0-1,0), medie (HAQ 1,1-2,0) și exprimată (HAQ 2,1-3,0) la sfârșitul studiului în ambele grupuri a fost același. Astfel, diferențe veridice între grupuri în ceea ce privește îmbunătățirea stării funcționale nu au fost observate.

Utilizarea tuturor tipurilor de terapie a redus doza medie zilnică de luare simultană a corticosteroizilor de la 5,0 până la 2,5 mg (în ambele grupuri). S-a anulat AINS la 76% din pacienții tratați cu tripla terapie și la aproximativ 50% tratați cu monoterapie MT și LF (cu diferență semnificativă, $p=0,027$). Astfel, au fost observate diferențe între grupuri în reducerea sindromului inflamator sub terapia triplă de fond.

La compararea eficacității celor trei tipuri de terapii de bază am constatat că tripla terapie, comparativ cu MT și LF în monoterapie, are două avantaje mari: stabilitate semnificativă ($ACR>50$) a efectului clinic și reducerea ratei reacțiilor adverse prin acțiunea, posibil, a wobenzymului. Remarcăm faptul că aceste avantaje sunt menținute și la monitorizarea ulterioară a pacienților în afara studiului (maximum 4 ani). Credem că aceste proprietăți ale terapiei de bază sunt importante din punct de vedere clinic și valoroase pentru pacienții cu AR. În special, se pot reduce necesitățile pacienților într-o terapie cu GCS și AINS, precum și cu injecții intraarticulare de corticosteroizi.

Concluzii

Administrarea triplei terapii de baza a fost însoțită statistic și clinic de o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor AR (durere, redoare matinală, reducerea numărului articulațiilor dureroase și tumefiate), la fel și a activității bolii (scorul DAS 28), nivelului factorului reumatoid în ser și a stării funcționale a bolnavilor (scorul HAQ). La mai mult de jumătate din bolnavi a fost redusă substanțial doza de glucocorticosteroizi și/sau preparate AINS, sau au fost anulate aceste preparate.

La compararea triplei terapii de bază cu monoterapia cu metotrexat sau leflunomid, am determinat diferențe semnificative în frecvența ameliorării ($ACR>50$), acest efect fiind urmărit la 48,71% din bolnavi ($p=0,0017$). Suportarea triplei terapii de baza a fost în totalitate mult mai îmbucurătoare și s-a deosebit semnificativ de suportarea monoterapiei cu metotrexat sau leflunomidă. Frecvența reacțiilor adverse, care a necesitat întreruperea tratamentului, a fost neînsemnată la bolnavii ce au primit tripla terapie (8% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și în cel cu LF (16%) ($p=0,031$).

Bibliografie

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis*, in *Arthritis Rheum*, 1996, no. 39(5), p. 713-722.
2. Balsa A., Del Amo J., Blanco F., et al., *Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms*, in *Rheumatology (Oxford)*, 2010, nr. 49(3), p. 458-466.
3. Breedveld F.C., Dayer J.M., *Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis*, in *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, nr. 59(11), p. 841-849.
4. Dominick K.L., Ahern F.M., Gold C.H., Heller D.A., *Health-related quality of life among older adults with arthritis*, in *Health Qual. Life Outcomes*, 2004, nr. 2(1), p. 5.
5. Helmick C.G., Felson D.T., Lawrence R.C., Gabriel S., Hirsch R., Kwok C.K., Liang M.H., Maradit Kremers H., Mayes M.D., Merkel P.A., Pillemer S.R., Reveille J.D., and Stone J.H., *For the National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I*, in *Arthritis Rheum.*, 2008, nr. 58(1), p. 15-25.
6. Olsen N.J., Stein C.M., *New drugs for rheumatoid arthritis*, in *N. Engl. J. Med.*, 2004, nr. 350(21), p. 2167-2179.
7. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L., et al. *Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial*. European Leflunomide Study Group, in *Lancet*, 1999, nr. 353(9149), p. 259-266.

Osama Hellis, doctorand, Clinica Medicină Internă nr. 5, Reumatologie și Nefrologie; tel. 069319593; tel. 079542966 (Russu Eugeniu); e-mail: eugen_russu@yahoo.co.uk

Prezentat la 24.03.2011