

# Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku pacjentów i czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów

*Analysis of treatment efficacy and safety with leflunomide according to patients' age and rheumatoid arthritis duration*

Iwona Hajdyła<sup>1</sup>, Antoni Skura<sup>1</sup>, Tomasz Banaś<sup>2</sup>, Bogdan Batko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Reumatologii Matopolskiego Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie, ordynator Oddziału dr med. Antoni Skura

<sup>2</sup>Klinika Ginekologii i Niepłodności *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Klimek

**Słowa kluczowe:** leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, bezpieczeństwo terapii, leflunomid.

**Key words:** therapeutic effect, therapeutic safety, leflunomide.

## Streszczenie

Celem artykułu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku chorych oraz czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).

Bezpieczeństwo terapii leflunomidem przeanalizowano w grupie 261 pacjentów, porównując liczbę działań niepożądanych będących przyczyną przerwania terapii oraz liczbę działań niepożądanych leku niebędących przyczyną odstawienia leku, w zależności od wieku chorych, a także czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji leczenie przerwało 27 pacjentów. Skuteczność terapii leflunomidem analizowano w grupie pozostałych 234 pacjentów na podstawie różnicy wartości wskaźnika DAS 28, ocenianego przed rozpoczęciem leczenia i po sześciu miesiącach terapii w zależności od wieku pacjentów. Wyniki potwierdziły skuteczność terapii leflunomidem we wszystkich grupach wiekowych chorych. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności terapii w zależności od wieku pacjentów. Działania niepożądane leflunomidu wystąpiły u 47 chorych (18,8%), a u 23 (8,8%) były przyczyną przerwania terapii. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych w występowaniu działań niepożądanych w zależności od wieku pacjentów oraz czasu trwania choroby podstawowej.

## Summary

**Aim of the study:** Evaluation of safety and therapeutic effectiveness of leflunomide according to age of the patients and duration of rheumatoid arthritis.

**Methods:** Leflunomide therapy safety was analyzed in a group of 261 patients based on number of adverse effects responsible for treatment interruption and according to adverse effects number that allowed for continuing therapy. During six-month observation 27 patients interrupted therapy and in the group of remaining 234 persons leflunomide therapy efficacy was evaluated according to DAS-28 score.

**Results:** Efficacy of leflunomide therapy was confirmed in every group according to patients age and no significant differences were observed between groups of patients with different age. Adverse leflunomide effects occurred in 47 (18.8%) patients and were the cause of therapy interruption in 23 (8.8%) cases. No significant differences in adverse leflunomide effects were observed to depend on patients age or rheumatoid arthritis period.

**Conclusions:** (1) Patients' age and period of rheumatoid arthritis do not influence leflunomide therapy safety. (2) Efficacy of leflunomide was confirmed in each group of patients. (3) Patients' age does not influence leflunomide therapy outcome.

## Adres do korespondencji:

lek. Iwona Hajdyła, Oddział Reumatologii Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla, ul. Skarbowa 1, 31-123 Kraków, tel. +48 12 633 00 09, faks +48 12 633 00 09, e-mail: [tbanas@mp.pl](mailto:tbanas@mp.pl)

Praca wpłynęła: 30.10.2006 r.

## Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, w etiologii której znaczenie mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [1, 2]. Dotyka ona 0,5–3% dorosłej populacji [3]. Roczna zachorowalność na RZS wynosi 25–50 przypadków na 100 tys. osób [4]. Choroba dotyczy głównie kobiet, które zapadają na nią 3 razy częściej niż mężczyźni [5]. Koszty bezpośrednie związane z leczeniem, jak również pośrednie, związane z pogorszeniem jakości życia, utraconymi dochodami, spowodowane RZS w Stanach Zjednoczonych szacowane są na kwotę 3000–9000 dolarów na pacjenta na rok i zależą przede wszystkim od stopnia aktywności choroby [6]. Efektywna terapia RZS jest więc ważna nie tylko w aspekcie medycznym, lecz również ekonomicznym i społecznym.

Celem leczenia RZS jest zahamowanie, najlepiej całkowite, procesu zapalnego, toczącego się w błonie maziowej. Pozwala to na ograniczenie bądź wyeliminowanie bólu stawowego, związanego z czynnym procesem zapalnym oraz zmniejszenie subiektywnych dolegliwości pacjentów, takich jak sztywność poranna czy ogólne zmęczenie, a także na normalizację wyników badań laboratoryjnych: wskaźnik sedymentacji krwinek czerwonych (OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi chorych na RZS [7]. Kompleksowe leczenie RZS obejmuje edukację pacjenta, leczenie farmakologiczne, rehabilitację oraz leczenie ortopedyczne [8].

Podstawowe znaczenie w leczeniu farmakologicznym RZS odgrywają tzw. leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs – *Diseases Modifying Antirheumatic Drugs*) [9]. Najstarszym lekiem z tej grupy są sole złota, a najczęściej stosowanym w chwili obecnej metotrekسات (Mtx) [10]. Nie tylko łagodzą one objawy zapalenia, ale także zapobiegają albo opóźniają powstawanie zmian destrukcyjnych w stawach. Główne ograniczenie stosowania tradycyjnych DMARDs to krótki czas trwania terapii, spowodowany brakiem skuteczności lub toksycznością leku [9].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą autoimmunologiczną o nie do końca poznanej etiopatogenezie. Obecnie terapia polega na hamowaniu niekontrolowanej odpowiedzi zapalnej w tkankach stawowych. Leflunomid (LFM) jest nowym lekiem z grupy DMARDs, który został po raz pierwszy zarejestrowany we wrześniu 1998 r. w USA [11], a w Polsce w 2004 r.

Leflunomid jest syntetyczną pochodną izoksazolową, która jest metabolizowana w jelitach i wątrobie do swojego głównego metabolitu melanonitrioloamidu [12]. Mechanizm działania LFM opiera się na właściwościach immunomodulujących, prowadzących do zmniejszenia licz-

by aktywowanych limfocytów T. LFM hamuje proliferację limfocytów B i T oraz proliferację komórek mięśni gładkich *in vitro* [13]. Hamuje on syntezę rybonukleotydów pirymidynowych przez odwracalne zahamowanie enzymu mitochondrialnego dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH). LFM hamuje również działanie czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), który odgrywa podstawową rolę w procesie zapalnym w przebiegu RZS [14].

Próby kliniczne z leflunomidem udowodniły, że zarówno objawy choroby, jak i radiologiczna progresja RZS zostają w wyniku tego leczenia zredukowane [15, 16].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku chorych oraz czasu trwania RZS.

## Materiał i metody

### Materiał kliniczny

Materiał kliniczny stanowiło 261 pacjentów uczestniczących w programie lekowym z leflunomidem, co stanowi 90% wszystkich osób objętych tym programem w województwie małopolskim. Badanie miało charakter wielośrodkowej próby otwartej, prowadzonej w warunkach opieki ambulatoryjnej. Kryteria zakwalifikowania do programu lekowego były następujące:

- Rozpoznanie RZS wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ARA).
- Występowanie czynników prognostycznych przemieszczających za agresywnym przebiegiem choroby, tj. z obecnością wczesnych nadżerek, zapaleniem naczyń, zapaleniem błony naczyniowej oka i innymi objawami pozastawowymi, wczesnym zajęciem dużych stawów, obecnym wysokim mianem czynnika reumatoidalnego.
- Niepowodzenie w leczeniu metotrekساتem w dawce do 20 mg/tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji) lub innym tradycyjnym lekiem z grupy DMARD przez przynajmniej 3 mies.
- Prawidłowa morfologia krwi z rozmazem.
- Prawidłowe stężenie ALT (SGPT).
- Wiek powyżej 18. roku życia.
- Stopień aktywności schorzenia określony jako obecność 6 lub więcej bolesnych, 6 lub więcej obrzękniętych stawów z maksymalnych 28 stawów wg zmodyfikowanej skali Ritchie oraz sztywność poranna dłuższa niż 30 min, stężenie we krwi CRP >2 mg/dl i OB >28 mm/godz.
- Wystąpienie u pacjentów zwłóknienia płuc jako powikłania leczenia metotrekساتem.
- Wyrażenie zgody przez pacjentów na świadomą kontrolę urodzeń do 2 lat.

**Tabela I.** Terapia stosowana przed podaniem leflunomidu**Table I.** Therapy before leflunomide introduction

Stosowana terapia	Stosowane leki	Liczba przypadków
terapia jednym lekiem (n=74)	metotreksat	48
	sulfasalazyna	23
	Arechin	5
	sole złota	3
terapia dwoma lekami (n=78)	metotreksat i sulfasalazyna	38
	metotreksat i Arechin	14
	metotreksat i sole złota	7
	metotreksat i cyklosporyna	6
	metotreksat i Cuprenil	7
	sulfasalazyna i Arechin	6
terapia trzema lekami (n=57)	metotreksat, sulfasalazyna, sole złota	27
	metotreksat, sulfasalazyna, Arechin	19
	metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna	9
	metotreksat, sulfasalazyna, etanercept	2
terapia więcej niż trzema lekami (n=25)		25

Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na leczenie i odbywanie wizyt kontrolnych w celu monitorowania leczenia.

Przed zastosowaniem LFM pacjenci byli leczeni innymi lekami z grupy DMARD. Jeden lek stosowano u 74 (31,6%) chorych, u 78 (33,3%) stosowano dwa leki, 57 (24,4%) chorych leczono trzema lekami oraz u 25 (10,7%) przed podaniem LFM stosowano więcej niż 3 leki (tab. I).

Wszyscy pacjenci otrzymywali LFM doustnie wg schematu: w dawce wstępnej 100 mg/dobę przez 3 dni, następnie codzienne po 20 mg.

W trakcie pierwszych 6 mies. z programu lekowego wykluczono 27 pacjentów, co stanowiło 10,3% grupy badanej. Przyczyny wykluczenia są przedstawione w tab. II.

Objawy niepożądane, niebędące przyczyną odstąpienia leku, zaobserwowano u kolejnych 24 chorych, co stanowi 9,2% chorych, u których rozpoczęto terapię leflunomidem. Należały do nich: egzema (n=7), zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy krwi (n=5), wypadanie włosów (n=4), krwotoczne miesiączki (n=3), przemijająca leukopenia (n=3), suchość skóry (n=3). U 1 pacjenta obserwowano dwa działania niepożądane: wypadanie włosów i egzemę.

**Tabela II.** Przyczyny wykluczenia pacjentów z programu lekowego**Table II.** The reasons of patients' exclusion from therapeutic programme

Przyczyny wykluczenia	Liczba przypadków (n=27)
leukopenia	6
anemia	4
przewlekłe biegunki	4
nadciśnienie tętnicze	3
postępująca niewydolność wątroby niereagująca na leczenie	2
postępująca niewydolność nerek	2
wycofanie zgody pacjenta	2
zawał lewej półkuli mózgu	1
zawał mięśnia sercowego	1
ciąża	1
zgon	1

Wyróżniono cztery grupy wiekowe pacjentów:

- Grupa A: wiek  $\leq 45$  lat.
- Grupa B: wiek  $\geq 46$  lat;  $\leq 55$  lat.
- Grupa C: wiek  $\geq 56$  lat;  $\leq 65$  lat.
- Grupa D: wiek  $\geq 66$  lat.

Przyjmując kryterium czasu trwania RZS, pacjentów podzielono na cztery grupy:

- Grupa I: czas trwania RZS  $\leq 5$  lat.
- Grupa II: czas trwania RZS  $\geq 6$  lat;  $\leq 10$  lat.
- Grupa III: czas trwania RZS  $\geq 11$  lat;  $\leq 15$  lat.
- Grupa IV: czas trwania RZS  $\geq 16$  lat.

## Ocena aktywności RZS

Stan kliniczny pacjentów oceniano za pomocą wskaźnika DAS 28 (*Disease Activity Score*) przed zakwalifikowaniem do badania oraz po 6 mies. terapii LFM. Wskaźnik DAS 28 wyliczono na podstawie liczby bolesnych stawów (B), liczby obrzękniętych stawów (O), wartości OB (mm/godz.) i ogólnego stanu zdrowia pacjenta w skali VAS (*Visual Analog Scale* 0 – 100 mm) [17].

## Ocena terapii leflunomidem

Efekt terapeutyczny LFM określono na podstawie różnicy punktowej wskaźnika DAS 28 wyliczonego przed rozpoczęciem leczenia i po sześciu miesiącach terapii, stosując następujące kryteria:

- dobry efekt terapeutyczny: różnica  $>1,2$  pkt,
- średni efekt terapeutyczny: różnica  $>0,6$  pkt;  $\leq 1,2$  pkt,
- brak efektu terapeutycznego: różnica  $\leq 0,6$  pkt.

## Ocena działań niepożądanych

Oceniono wystąpienie bądź brak objawów niepożądanych, będących przyczyną przerwania terapii LFM, jak również określono liczbę objawów niepożądanych, które nie wymagały odstawienia leku.

## Analiza statystyczna

Rozkład zmiennych ciągłych oceniono za pomocą testu Shapiro-Wilka (S-W). Dla zmiennych o rozkładzie normalnym analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testu parametrycznego t-Studenta. Dla zmiennych cechujących się rozkładem różnym od normalnego do analizy użyto testu nieparametrycznego U Manna-Whitneya. Do analizy zmiennych powiązanych stosowano test t-Studenta dla zmiennych zależnych lub test par Wilcozona, odpowiednio jeśli rozkład zmiennych był podobny do rozkładu normalnego lub różny od rozkładu normalnego. Analizę związku pomiędzy zmiennymi powiązanimi o rozkładzie różnym od normalnego wykonano przy użyciu testu Gamma.

Istotność statystyczną ustalono na poziomie  $p=0,05$ . Przy dokonywaniu obliczeń posługiwano się pakietem Statistica PL wersja 6.0 (StatSoft. Inc.).

## Wyniki

### Ocena bezpieczeństwa terapii w zależności od wieku pacjentów i czasu trwania RZS

Wiek pacjentów oraz czas trwania RZS w grupie 261 badanych charakteryzowały się rozkładem różnym od normalnego (odpowiednio: S-W=0981;  $p=0,002$  oraz S-W=0,11;  $p<0,001$ ). Mediana wieku wyniosła 55 lat (zakres 24–83 lata), a mediana czasu trwania RZS 9 lat (zakres 1–55 lat).

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wiekiem pacjentów a czasem trwania RZS ( $p<0,001$ ). Ponieważ współczynnik korelacji był niski (Gamma=0,15), przeprowadzono osobną analizę występowania objawów niepożądanych w zależności od wieku pacjentów oraz w zależności od czasu trwania RZS.

Łącznie działania niepożądane leflunomidu zgłosiło 47 pacjentów z 261 zakwalifikowanych do programu, co stanowiło 18,8% badanych, a w 23 (8,8%) przypadkach stanowiły one podstawę do przerwania terapii.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w występowaniu działań niepożądanych, będących przyczyną odstawienia leku, jak i w występowaniu działań niepożądanych, pozwalających na kontynuację terapii leflunomidem w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów (tab. III).

Czas trwania choroby podstawowej nie miał statystycznie istotnego wpływu na występowanie działań niepożądanych terapii LFM (tab. IV).

### Ocena skuteczności terapii w zależności od wieku chorych

Skuteczność terapii oceniono u 234 pacjentów leczonych leflunomidem przez 6 mies., 27 pacjentów ze względu na wystąpienie niepożądanych działań leku wykluczono z programu przed upływem 6 mies. Średnia wieku pacjentów wynosiła 54,2 roku ( $\pm 12,2$ ) i charakteryzowała się rozkładem różnym od normalnego (W=0,98;  $p=0,018$ ). Średni czas trwania RZS przed rozpoczęciem badania wynosił 10,9 roku ( $\pm 7,8$ ) i miał rozkład różny od normalnego (W=0,58;  $p<0,001$ ).

Średnia wartość wskaźnika DAS 28 przed zakwalifikowaniem do badania wynosiła 6,4 pkt ( $\pm 1,0$ ), a po 6 mies. terapii 4,9 pkt ( $\pm 1,1$ ). Wskaźnik DAS 28 przed rozpoczęciem badania miał rozkład różny od normalnego (W=0,94;  $p<0,001$ ), a oceniany po 6 mies. terapii rozkład normalny (W=0,99;  $p=0,939$ ).

**Tabela III.** Porównanie występowania działań niepożądanych leflunomidu w poszczególnych grupach pacjentów  
**Table III.** Side-effects of leflunomide therapy comparison according to age

Działania niepożądane	Grupa A wiek ≤45 lat (n=62)	Grupa B wiek ≥46 lat; ≤55 lat (n=69)	Grupa C wiek ≥56 lat; ≤65 lat (n=77)	Grupa D wiek ≥66 lat (n=53)	p
działania niepożądane będące przyczyną wykluczenia	4 (6,5%)	6 (8,7%)	8 (10,3%)	5 (9,4%)	0,872
działania niepożądane niebędące przyczyną wykluczenia	5 (8,1%)	5 (7,2%)	9 (11,7)	5 (9,4%)	0,805

**Tabela IV.** Porównanie występowania działań niepożądanych leflunomidu w poszczególnych grupach pacjentów w zależności od czasu trwania RZS

**Table IV.** Side-effects of leflunomide therapy comparison according to RA period

Działania niepożądane	Grupa I RZS ≤5 lat (n=72)	Grupa II RZS ≥6 lat; ≤10 lat (n=78)	Grupa III RZS ≥11 lat; ≤15 lat (n=51)	Grupa IV RZS ≥66 lat (n=60)	p
działania niepożądane będące przyczyną wykluczenia	7 (9,7%)	8 (10,3%)	3 (5,9%)	5 (8,3%)	0,844
działania niepożądane niebędące przyczyną wykluczenia	6 (8,3%)	7 (8,9%)	5 (9,8%)	6 (10%)	0,984

We wszystkich grupach wiekowych po 6-miesięcznej terapii leflunomidem stwierdzono obniżenie wskaźnika DAS 28. Różnice, które były statystycznie istotne, są przedstawione w tab. V.

Najlepiej na terapię leflunomidem zareagowali pacjenci w wieku 46–65 lat. W tych grupach wiekowych dobry efekt terapeutyczny osiągnięto u 63% pacjentów, średni efekt terapeutyczny w 24% przypadków, a u 11% chorych terapia leflunomidem

nie przyniosła poprawy. W grupie pacjentów w wieku 45 lat i poniżej odnotowano największy odsetek dobrego efektu terapeutycznego (66,7%), lecz równocześnie najwięcej chorych z tej grupy nie zareagowało na terapię (22,8%), natomiast w grupie pacjentów powyżej 65. roku życia była najmniejsza liczba przypadków niepowodzenia terapeutycznego – 18,2%. W tab. VI porównano poszczególne grupy wiekowe pacjentów pod względem efektów terapii leflunomidem.

**Tabela V.** Porównanie wartości wskaźnika DAS 28 przed i po 6-miesięcznej terapii leflunomidem w poszczególnych grupach wiekowych

**Table V.** Comparison of DAS-28 score before onset and after six-month leflunomide treatment according to age

Badane grupy pacjentów	Średnia wartość DAS 28 przed terapią (±SD)	Średnia wartość DAS 28 po 6 mies. terapii (±SD)	p
grupa A wiek ≤45 lat (n=57)	6,0 (±1,2)	4,4 (±1,1)	<0,001
grupa B <46 lat; 55 lat> (n=62)	6,7 (±0,9)	4,9 (±0,9)	<0,001
grupa C <56 lat; 65 lat> (n=71)	6,4 (±0,9)	5,0 (±1,0)	<0,001
grupa D ≥66 lat (n=44)	6,5 (±1,0)	5,3 (±1,1)	<0,001

SD – odchylenie standardowe

**Tabela VI.** Efekt terapii leflunomidem w zależności od wieku pacjentów**Table VI.** Leflunomide therapy effect according to patients' age

Badane grupy pacjentów	Dobry efekt terapeutyczny	Średni efekt terapeutyczny	Brak efektu terapeutycznego
grupa A (n=57)	38 (66,7%)	6 (10,5%)	13 (22,8%)
grupa B (n=62)	40 (64,5%)	15 (24,2%)	7 (11,3%)
grupa C (n=71)	45 (63,4%)	18 (25,3%)	8 (11,3%)
grupa D (n=44)	25 (56,8%)	11 (25%)	8 (18,2)

**Tabela VII.** Porównanie wartości wskaźnika DAS 28 przed i po 6-miesięcznej terapii leflunomidem pomiędzy grupami wiekowymi**Table VII.** Comparison of DAS-28 score before onset and after six-month leflunomide between groups determined by patients' age

Wskaźnik DAS 28	Grupa A wiek ≤45 lat (n=57)	Grupa B wiek ≥46 lat; ≤55 lat (n=62)	Grupa C wiek ≥56 lat; ≤65 lat (n=71)	Grupa D wiek ≥66 lat (n=53)	p
mediana wartość DAS 28 przed terapią (±SE)	6,27 (±0,17)	6,78 (±0,11)	6,63 (±0,11)	6,475 (±1,14)	0,008
mediana wartość DAS 28 po 6 mies. terapii (±SE)	4,405 (±0,16)	4,88 (±0,13)	5,06 (±0,13)	5,315 (±0,18)	0,004

SE – błęd standardowy

Badane grupy pacjentów nie różniły się statystycznie istotnie pod względem czasu trwania RZS oraz liczby i rodzaju leków przyjmowanych przed rozpoczęciem terapii leflunomidem.

Wykazano statystycznie istotną różnicę w wartościach wskaźnika DAS 28, ocenianych przed rozpoczęciem leczenia i po 6 mies. terapii (tab. VII) w zależności od wieku pacjentów (odpowiednio  $p=0,008$  i  $p=0,004$ ). Pomimo tego faktu, nie wykazano statystycznie istotnych różnic w efekcie terapii LFM pomiędzy analizowanymi grupami wiekowymi pacjentów ( $p=0,708$ ).

## Omówienie

Oceniając bezpieczeństwo terapii LFM, nie stwierdzono wpływu wieku oraz czasu trwania RZS na liczbę objawów niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których obserwowano działanie niepożądane leku, wyniósł 18,8%, co jest porównywalne z wynikami innych opracowań [18] oraz terapią innymi lekami spoza grupy DMARD [19]. Najczęstszym działaniem niepożądanym leku była leukopenia – 9 przypadków, która w 6 przypadkach była przyczyną przerwania terapii. Na uwagę zasługuje fakt rozwoju nadciśnienia tętniczego, opornego na leczenie farmakologiczne. U 3 kobiet bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie, po zastosowaniu LFM wartości ciśnienia tętniczego wzrosły powyżej 160/100 mm Hg. Brak reakcji na terapię hipotensyj-

ną stanowił w tych przypadkach podstawę do odstawienia leku. Po zaprzestaniu terapii zaobserwowano normalizację ciśnienia tętniczego krwi. Próba ponownego podania LFM spowodowała wystąpienie nadciśnienia tętniczego, wobec czego pacjentki zostały wykluczone z programu lekowego.

W pracy potwierdzono skuteczność terapii leflunomidem na podstawie oceny wskaźników DAS 28 i nie stwierdzono wpływu wieku pacjentów na rezultat leczenia. Uwagi wymaga fakt, że zgodnie z kryteriami DAS 28 najniższą aktywność RZS zarówno przed zastosowaniem LFM, jak i po 6 mies. leczenia mieli pacjenci poniżej 46. roku życia. W grupie pacjentów poniżej 46. roku życia odnotowano najwyższy odsetek osób z dobrym efektem terapeutycznym (66,7%), jak również niereagujących na leczenie (22,8%).

W planowaniu terapii chorych na RZS, w tym w kwalifikacji do leczenia, podstawowe znaczenie ma identyfikacja chorych z dużą aktywnością choroby i wysokim ryzykiem szybko postępującej niepełnosprawności [20]. Koszty całkowite leczenia RZS zależą od aktywności choroby, a wczesne rozpoczęcie efektywnego leczenia przyczynia się do ograniczenia wydatków w tym zakresie [16]. Biorąc pod uwagę przedstawione fakty, należy rozważyć, czy u ludzi młodych i aktywnych nie rozpocząć terapii LFM nawet wtedy, gdy nie występuje jeszcze u nich bardzo wysoka aktywność choroby. Decydując

o sposobie leczenia, należy uwzględnić również ocenę sprawności pacjenta, tym bardziej, że nie stwierdzono różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi.

## Wnioski

1. Wiek pacjentów oraz czas trwania RZS nie mają wpływu na wystąpienie działań niepożądanych terapii leflunomidem.
2. Potwierdzono skuteczność terapii leflunomidem we wszystkich grupach wiekowych pacjentów leczonych z powodu RZS.
3. Wiek pacjenta nie wpływa na skuteczność terapii leflunomidem.

*Autorzy składają podziękowania dr. med. Andrzejowi Kosiniakowi-Kamyszowi, dr Jolancie Buckiej oraz dr Lucynie Grucy-Banaś za udostępnienie danych klinicznych, jak również mgr. Michałowi Sewerynowi za cenne uwagi merytoryczne dotyczące programów lekowych.*

## Piśmiennictwo

1. Janus D, Tłustochowicz M, Śliwińska J. Wpływ pogody na dolegliwości stawowe chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2005; 43: 196-200.
2. Albani S, Carson DA, Roudier J. Genetic and environmental factors in the immune pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 729-40.
3. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) – współczesne leczenie. *Przew Lek* 2002; 5: 32-42.
4. Uhlig T, Kvien TK. Is rheumatoid arthritis disappearing? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 7-10.
5. Świerkot J, Gruszecka-Marczyńska K, Szechiński J. Sześciomiesięczne badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny u chorych na RZS. *Reumatologia* 2005; 43: 257-64.
6. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-33.
7. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004; 71: 13-20.
8. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: *Kelley's Textbook of Reumatology*. Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, Kelley WN (ed.). 7<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia 2005; 1043-78.
9. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 944-51.
10. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1037-47.
11. Yazdani C, McLaughlin T, Cummins G, et al. Comparison of rheumatoid arthritis care costs in patients starting therapy with leflunomide versus etanercept. *Am J Manag Care* 2001; 7 (13 Suppl): 419-26.
12. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-80.
13. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2167-79.
14. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1984-92.
15. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004; 26: 447-59.
16. Osiri M, Shea B, Robinson V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1182-90.
17. Malaise M, Shea B, Robinson V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1182-90.
18. Rell-Bakalarska M, Jaworski J, Rutkowska-Sak L i wsp. Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – wstępna obserwacja efektu terapeutycznego i objawów niepożądanych. *Reumatologia* 2006; 44: 19-25.
19. Zoń-Giebel A, Liwoch-Morżot W, Witkowska-Tomiczek J i wsp. Wczesne wyniki leczenia infliksymabem pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2006; 44: 128-33.
20. Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A. Aktywność choroby a niepełnosprawność u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2005; 43: 129-37.