

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLESNIKA SA PSORIJATIČNIM ARTRITISOM – SIMPTOMATSKI LIJEKOVI I KONVENCIONALNI SINTETSKI LIJEKOVI KOJI MIJENJAJU TIJEK REUMATSKE BOLESTI

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS – SYMPTOMATIC DRUGS AND CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

Simeon Grazio, Frane Grubišić

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: +385-1-3787248

faks: +385-1-3787395

e-mail: simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno/Received: 3. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 8. 2017.

SAŽETAK

Liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom treba biti što sveobuhvatnije, odnosno usmjeriti se na različite sastavnice bolesti (npr., periferni artritis, aksijalna bolest, daktilitis i/ili entezitis). U središtu pozornosti ovog rada jest medikamentno liječenje usmjereno ponajprije na zglobnu i okolnozglobnu bolest struktura lokomotornog sustava, i to na nesteroidne antireumatike (NSAR), neopioidne analgetike i konvencionalne sintetske lijekove koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARDs). Zbog brzog i učinkovitog djelovanja NSAR se vrlo često primjenjuju u liječenju koštano-mišićnih simptoma i znakova bolesti. DMARDs-i su indicirani u liječenju perifernog artritisa, daktilitisa i entezitisa iako su dokazi o njihovoj učinkovitosti sveukupno osrednji. Navedeno je uklopljeno u preporuke za liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom uglednih međunarodnih organizacija kao što su EULAR i GRAPPA.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – farmakoterapija; Neopioidni analgetici – farmakologija, terapijska primjena; Nesteroidni protuupalni lijekovi – farmakologija, terapijska primjena; Antireumatici – farmakologija, terapijska primjena

ABSTRACT

Treatment of patients with psoriatic arthritis should be comprehensive and focused on the different patterns of the disease (e.g., peripheral arthritis, axial disease, dactylitis and/or enthesitis). This article focuses on the pharmacological treatment of psoriatic arthritis, covering both articular and extraarticular aspects of the musculoskeletal system by using nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nonopioid analgesics, and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Due to their prompt anti-inflammatory and analgesic effects, nonsteroidal anti-inflammatory drugs are commonly used to treat musculoskeletal symptoms and signs of the disease. Conventional synthetic disease-modifying drugs are used for treatment of peripheral arthritis, dactylitis, and/or enthesitis, although evidence of their efficacy is generally mediocre. This approach is incorporated in the recommendations for the treatment of patients with psoriatic arthritis issued by distinguished international organizations such as EULAR and GRAPPA.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – drug therapy; Analgesics, non-narcotic – pharmacology, therapeutic use; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – pharmacology, therapeutic use; Antirheumatic agents – pharmacology, therapeutic use

Uvod

Budući da uzročno liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom (PsA) nije poznato, terapijski su postupci usmjereni k suzbijanju simptoma i znakova bolesti (bol, zakočenost, znakovi perifernog sinovitis ili entezitisa), usporeju njezina napredovanja te, u konačnici, očuvanju funkcionalnog statusa bolesnika. U liječenju PsA nastoji se primijeniti paradigma liječenja reumatoidnog artritisa (RA), a to je rano i agresivno liječenje kojim se postiže kontrola aktivnosti bolesti s, u konačnici, boljim kliničkim i radiološkim ishodom (1). Konkretno, cilj je postizanje remisije ili stanja niskog stupnja aktivnosti bolesti (engl. *low disease activity state* – LDA) koje, u slučaju PsA, još nije općeprihvaćeno, odnosno nisu utvrđeni optimalni parametri aktivnosti bolesti pa stoga ni remisije ili LDA (2). Liječenje bolesnika sa PsA mora biti što sveobuhvatnije, odnosno usmjeriti se na različite sastavnice bolesti. Ono uključuje: edukaciju, opće mjere, funkcionalno liječenje, farmakološko liječenje te nefarmakološko liječenje (konzervativno i kirurško). U ovom radu izložiti ćemo medikamentno liječenje usmjereno ponajprije na zglobovnu i okolnozglobnu bolest struktura lokomotornog sustava primjenom nesteroidnih antireumatika (NSAR), neopioidnih analgetika i konvencionalnih sintetskih lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARDs).

Nesteroidni antireumatici

NSAR imaju brzo i učinkovito simptomatsko djelovanje, što je razlog njihove česte primjene u liječenju blagih do umjerenih simptoma perifernog artritisa ili kod zahvaćenosti aksijalnog skeleta u PsA (3). Glavni mehanizam djelovanja NSAR jest reverzibilna blokada ciklooksigenaze (COX) te sprječavanje pretvorbe arahidonske kiseline u prostaglandine (PG), koji su posrednici upalnog procesa. Ostali mehanizmi djelovanja NSAR uključuju inhibiciju funkcije neutrofila i aktivnost enzima fosfolipaze C, što također dovodi do protuupalnog i analgetskog učinka tih lijekova. Postoje dvije izoforme COX, COX-1 koji je konstitutivan i COX-2 koji je inducibilan, a sukladno tomu NSAR blokiraju enzim COX neselektivno (dakle, obje izoforme) ili pretežito, odnosno selektivno COX-2. Terapijski učinak NSAR postiže se u prvom redu djelovanjem na COX-2 koji sudjeluje pri regulaciji proliferacije stanica u cijeljenju upalnog ili neoplastičnog procesa, angiogenezi i supresiji apoptoze stanica gastrointestinalnog sustava, vazodilataciji i antiagregaciji u krvnim žilama, kao i djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav i održavanje elektrolitske ravnoteže u bubrezima. Cirkadijani ritam kliničkih smetnja pomaže nam u odabiru vrste NSAR s obzirom na poluzivot ili oblik lijeka. Glavni problem dugotrajne primjene NSAR jesu neželjene nuspojave, među

kojima najveće praktično značenje imaju one gastrointestinalne i kardiovaskularne. Selektivni inhibitori enzima COX-2 pokazali su podjednaku djelotvornost kao i standardni/neselektivni NSAR, ali uz sniženi rizik od gastrointestinalnih nuspojava (smanjenje učestalosti simptomatskih ulkusa, ulkusa otkrivenih endoskopskim pretragama i komplikacija) (4 – 6). NSAR se mogu primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima analgetskog djelovanja (na primjer, paracetamol ili neopioidni analgetici) kad se želi postići njihov sinergistički učinak, s tim da i u tom slučaju moramo voditi računa o nuspojama svakog od pojedinih lijekova (7, 8).

Kada govorimo o liječenju bolesnika sa PsA, u tromjesečnom ispitivanju koje su proveli Kivitz i suradnici, selektivni se COX-2-inhibitor (celekoksib) pokazao, na primjer, učinkovitim u liječenju simptoma bolesnika sa PsA, i to u dozi od 200 mg odnosno 400 mg (9). S obzirom na to da je PsA kronična upalna reumatska bolest, nije jasno koliko dugo bi se NSAR trebali primjenjivati i utječe li popratno oštećenje jetre ili gastrointestinalnog sustava na izbor pojedinog lijeka. Prema rezultatima Cochraneova pregleda, NSAR bi se trebali primjenjivati s oprezom u bolesnika s upalnom reumatskom bolesti i s anamnezom gastrointestinalne bolesti (10, 11). Zaključak Cochraneova sistematskog pregleda iz 2012. god. jest da se bolesnicima s upalnim artritisom i već postojećim kardiovaskularnim bolestima/stanjima ili onima koji imaju dva ili više rizična kardiovaskularna čimbenika NSAR trebaju propisivati s oprezom (12). Adams i suradnici u svojem su sistematskom preglednom radu o sigurnosti terapije protiv boli tijekom trudnoće i dojenja našli samo dva istraživanja koja su procjenjivala rizik od primjene NSAR u bolesnika s upalnim artritisom i u kojima je nađena viša stopa srčanih malformacija u djece koja su bila izložena NSAR u prvom trimestru trudnoće (13).

Kako su NSAR glavni simptomatski lijekovi koji se rabe u liječenju bolesnika sa PsA, osvrnut ćemo se na inicijativu „3E“ (engl. *evidence, expertise, exchange*) koja je pokrenuta radi stvaranja preporuka za farmakoterapiju liječenja boli u upalnim artritisima (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i spondiloartritis). Definirano je 11 preporuka za liječenje boli u upalnom artritisu: bol bi se trebala standardno procjenjivati primjenom vizualne analogne skale te numeričke ili verbalne skale; paracetamol je preporučen za liječenje perzistirajuće boli u upalnom artritisu (bez jasne preporuke vezane uz dozu lijeka i dužinu primjene); u odsutnosti simptoma i znakova upale, sistemska primjena glukokortikoida ne preporučuje se kao rutinska mjera liječenja (isključena je intraartikularna primjena glukokortikoida s obzirom na to da ima dokazanu djelotvornost kod lokalizirane upale); u liječenju boli u upalnom artritisu može se razmotriti primjena tricikličkih an-

tidepresiva i neuromodulatora, dok se primjena benzodiazepina i mišićnih relaksanasa ne preporučuje; slabi se opiodi mogu kratkoročno primijeniti u liječenju boli kada su ostali terapijski modaliteti kontraindicirani ili ako su bili neučinkoviti, dok se dugotrajna primjena može razmotriti i bolesnike je potrebno redovito pratiti; jaki se opiodi rabe u posebnim stanjima: u bolesnika s neprikladnim odgovorom na paracetamol ili jedan NSAR, može se dodati lijek drugog mehanizma djelovanja, ne preporučuje se kombinacija dvaju ili više NSAR; NSAR bi trebalo primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi, kontinuirano ili na zahtjev, ovisno o kliničkim tegobama; potrebno je voditi računa o farmakoterapiji boli u razdoblju začeća, trudnoće i dojenja; u liječenju bolesnika s upalnim artritisom metotreksat se može sigurno rabiti u kombinaciji sa standardnom dozom paracetamola i/ili NSAR (to isključuje protuupalnu dozu aspirina jer kombinacija s metotretksatom može imati nepovoljan učinak na funkciju jetre i bubrega); u osoba s gastrointestinalnim bolestima paracetamol je prva linija liječenja; neselektivni NSAR s inhibitorom protonske pumpe ili selektivni inhibitori COX-2 s primjenom inhibitora protonske pumpe ili bez nje daju se s oprezom; u slučaju bolesti jetre preporučuju se standardne mjere opreza kod primjene NSAR i opioidnih analgetika; u bolesnika s anamnezom hipertenzije, kardiovaskularne ili bubrežne bolesti paracetamol je lijek izbora, a NSAR (uključujući i selektivne COX2-inhibitore) trebalo bi primijeniti s oprezom (14).

Paracetamol

Glede primjene paracetamola u bolesnika sa PsA njegovo se analgetsko djelovanje objašnjava selektivnim blokiranjem enzima COX u mozgu (15, 16). Drugi mogući mehanizam djelovanja objašnjava se modulacijom endogenoga kanabinoidnog sustava u mozgu putem metabolita paracetamola – AM404. Pretpostavka je da AM404 inhibira ponovni unos endogenog kanabinoida/vaniloida anandamida od neurona i tako smanjuje bol. Osim toga, AM404 vjerojatno direktno aktivira TRPV1 (vaniloidni receptor) koji inhibira signal prijenosa boli u mozgu (17). Najčešća doza paracetamola koja se preporučuje u liječenju upalnih reumatskih bolesti jest oko 2000 mg na dan, a posljednjih se godina poziva na oprez prilikom primjene viših doza paracetamola (18). Međutim, dugotrajno uzimanje lijeka u visokim dozama može rezultirati i neželjenim nuspojavama, i to oštećenjem jetre, a znatno rjeđe javljaju se renalna toksičnost i kožni osipi, kod primjene visokih doza i nuspojave u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, pa i arterijska hipertenzija (potonje nalaže potvrdu u prospektivnim istraživanjima), dok je primjena lijeka sigurna tijekom trudnoće i dojenja (19). Prospektivna kohortna studija Wua i suradnika pokazala je da je redovita primjena

paracetamola povezana s pojavom psorijaze u žena koje k tomu imaju i PsA te da je povišen rizik od razvoja PsA u žena koje su uzimale lijek duže od deset godina, što, međutim, iziskuje dodatna istraživanja (20).

Lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti

Metotreksat

Metotreksat je jedan od najprimjenjivanih DMARDs-a u oboljelih od PsA i općenito se smatra lijekom izbora za bolesnike s blagim do umjerenim oblikom PsA, a unatoč sveukupno malim dokazima o njegovoj učinkovitosti. Na primjer, autori MIPA (*Methotrexate In Psoriatic Arthritis*), randomizirana, placebo kontroliranog istraživanja nisu pokazali djelotvornost metotretksata u liječenju sinovitisa u PsA (osim poboljšanja u domeni općenite procjene zdravlja bolesnika i liječenja te smirivanja kožnih promjena) pa ga ne preporučuju kao prvu liniju liječenja (21). Ipak, mora se uzeti u obzir da je u tom istraživanju maksimalna doza lijeka bila niža od one koja se primjenjuje u kliničkoj praksi (21). Nekoliko je kontroliranih studija potvrdilo učinkovitost metotretksata u bolesnika sa PsA (22 – 24). Tako je, na primjer, u istraživanju Blacka i suradnika, gdje je doza lijeka bila jednokratno 25 mg, a potom 1 – 3 mg u 10-dnevnim razdobljima 3 puta iv. ili im., nađeno znatno poboljšanje u zglobovnom indeksu, opsegu pokreta zglobova i brzini SE te smanjenju površine promijenjene kože (22). U studiji Scarpe i suradnika na uzorku od 35 bolesnika s ranim oligoentezoartritisom uspoređena je sekvencijska i kombinirana primjena NSAR i metotretksata (10 mg na tjedan) te je nađena razlika u smislu bolje učinkovitosti metotretksata na broj bolnih i otečenih zglobova nakon 3 mjeseca i povoljnije ukupne ocjene od bolesnika i liječnika nakon 6 mjeseci praćenja (23). Wilkens i suradnici pokazali su na uzorku od 37 bolesnika sa PsA (doza od 12,5 do 15 mg na tjedan), praćenih 3 mjeseca, učinkovitost metotretksata u smislu poboljšanja liječnikove globalne ocjene zdravlja i smanjenja kožnih efloresencija u usporedbi s placebo-grupom (24). Jones i sur. u Cochraneovu su pregledu iz 2000. god. zaključili da su visoke doze metotretksata – parenteralno i sulfasalazin jedina dva lijeka koja su pokazala dokumentiranu dobru učinkovitost u liječenju PsA (25).

Učinak metotretksata na entezitis, daktilis ili inhibiciju strukturnih promjena nije prospektivno praćen, a ne postoje ni dokazi o njegovoj učinkovitosti na aksijalnu formu PsA (26, 27). S obzirom na njegovu neučinkovitost u liječenju aksijalnog oblika bolesti, postavlja se pitanje je li raznolika klinička slika PsA posljedica drukčijih patofizioloških mehanizama, a time i različitog odgovora na liječenje. Iako će primjena bioloških lijekova u liječenju PsA biti obrađena u drugom članku, postavljaju se pitanja primjene me-

totreksata s inhibitorima čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α): dobiva li se dodavanjem metotreksata sniženje rizika od razvoja protutijela na biološki lijek i time poboljšava njihova učinkovitost i postiže li se konkomitantnom terapijom metotreksata sinergistički učinak.

Budući da su i PsA i psorijaza povezani sa znatnim kardiovaskularnim rizicima, Roubille i sur. u svojem su sistematskom pregledu i metaanalizi (temeljeno na rezultatima šest istraživanja) došli do zaključka da sistemska terapija metotreksatom, glukokortikoidima, blokatorima TNF- α i NSAR u bolesnika sa PsA i povišenim kardiovaskularnim rizikom dovodi do smanjenja kardiovaskularnih komplikacija u tih bolesnika (28).

Prilikom primjene metotreksata potrebno je praćenje zbog mogućih nuspojava, a najčešće se opisuju hepatotoksični učinak ili pneumonitis (u bolesnika s postojećom plućnom bolesti) (29). Hepatotoksičnost se navodi u 28% bolesnika koji uzimaju metotreksat, a kod bolesnika koji boluju od psorijaze i PsA tri puta je viši rizik od histoloških abnormalnosti jetrenog parenhima koje se, prema jednoj hipotezi, dovode u vezu s pretilošću psorijatičnih bolesnika i razvojem nealkoholne steatoze jetre (30, 31).

Sulfasalazin

Glede primjene sulfasalazina u liječenju PsA, prvi podaci datiraju uglavnom iz 1990-ih, i to iz šest randomiziranih kliničkih istraživanja (RKI) na uzorku od 782 ispitanika. U njima je učinkovitost sulfasalazina uspoređivana s placebom, simptomatskim analgeticima, niskom dozom glukokortikoida ili NSAR. Rezultati tih istraživanja podupiru primjenu sulfasalazina u PsA, ali bez znatnijeg učinka na kožnu bolest (32). Analizom literature iz randomiziranih kliničkih istraživanja primjene konvencionalnih sintetskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti u PsA, Jones i sur. zaključili su da su sulfasalazin i visoke doze metotreksata primijenjenog parenteralno pokazale djelotvornost u liječenju PsA (33). Glede sulfasalazina, poboljšanje u bolesnika sa PsA zamijećeno je primjenom doze lijeka od 2 do 3 grama na dan (34 – 37). Clegg i sur. proveli su usporedno istraživanje učinkovitosti sulfasalazina u dozi od 2000 mg na dan u odnosu prema placebo, i to na aksijalne i periferne simptome, u kohorti od 619 bolesnika s dijagnozom seronegativnog spondiloartritisa (264 oboljela od ankilozantnog spondilitisa, 221 oboljela od PsA i 134 oboljela od Reiterova sindroma), s tim da je 187 bolesnika imalo simptome aksijalne bolesti, a 432 simptome periferne bolesti. Istraživanje je pokazalo zadovoljavajući učinak sulfasalazina na simptome periferne bolesti, uz dobru toleranciju lijeka (34). Gupta i sur. proveli su dvomjesečno istraživanje učinka sulfasalazina u odnosu prema placebo u osoba oboljelih od PsA (ukupno 24 ispitanika; 14 u ispitiva-

noj grupi i 10 u placebo-grupi). I u ovom se istraživanju sulfasalazin pokazao učinkovit u liječenju PsA već nakon 4 tjedna primjene (smanjenje jutarnje zakočenosti, poboljšanje u rezultatu bolesnikove i liječnikove općenite ocjene zdravlja) (35). Dougados i sur. u svojoj su randomiziranoj, dvostruko slijepoj, šestomjesečnoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici sa spondiloartritisima pokazali da je lijek bio napose učinkovit u bolesnika sa PsA, i to u svima od četiri primarna ishoda (bolesnikova i liječnikova općenita ocjena, intenzitet boli i jutarnja zakočenost) te u sekundarnom ishodu broja upaljenih zglobova (36).

Sintetski antimalarici

Malo je istraživanja o učinku sintetskih antimalarika u liječenju bolesnika sa PsA. Istraživanje Gladmanove i sur. pokazalo je učinkovitost klorokina u kontroli simptoma zglobne bolesti, a bez znakova pogoršanja kožnih promjena. U to su istraživanje bila uključena 32 bolesnika sa PsA od kojih su njih 24 uzimala terapiju kontinuirano najmanje 6 mjeseci. Njih 18 pokazalo je > 30%-tno smanjenje broja upaljenih zglobova. U 6 bolesnika nastupilo je pogoršanje psorijaze (u jednog je prekinuto liječenje), ali je 6 od 24 bolesnika iz kontrolne grupe također iskusilo pogoršanje psorijaze. Najčešće nuspojave povezane s ovim lijekom jesu one gastrointestinalne, koje su nađene u oko 30% bolesnika (38, 39).

Leflunomid

Leflunomid je lijek koji mijenja tijek reumatske bolesti, a glavni mu je mehanizam djelovanja blokada sinteze pirimidina *de novo*, čime se blokiraju i aktivacija i proliferacija T-limfocita. Indiciran je u liječenju bolesnika sa PsA, psorijazom, ali i reumatoidnim artritisom. Leflunomid je pokazao djelotvornost u liječenju PsA i psorijaze u dva klinička istraživanja: TOPAS (*Treatment of Psoriatic Arthritis Study*) i 24-tjednom *real life* multinacionalnom istraživanju, provedenom u europskim zemljama, sa zadovoljavajućim kratkotrajnim sigurnosnim profilom (40 – 42). Istraživanje TOPAS obuhvatilo je 190 bolesnika s aktivnim PsA i psorijazom (najmanje 3% zahvaćenosti kože), podijeljenih u dvije skupine: ispitivana je skupina primala leflunomid (100 mg na dan prva 3 dana, potom 20 mg na dan) i placebo-skupina, i to tijekom 24 tjedna. Primarni ishod ovog istraživanja bio je postotak bolesnika koji su postigli terapijski odgovor mjeren PsARC-om (engl. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Promatran je učinak leflunomida na zglobne i kožne simptome, kvalitetu života i sigurnost primjene. Pedeset i šest od 95 bolesnika u ispitivanoj skupini i 27 od 91 bolesnika u placebo-skupini klasificirani su kao oni koji su imali pozitivni terapijski odgovor. Znatna razlika u korist leflunomida uočena je u udjelu bolesnika koji su postigli poboljšanje u rezultatu

ACR20, regresiji psorijaze, poboljšanju rezultata PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) i kvaliteti života (40). Istraživanje Behrensa i sur. (kohorta od 514 oboljelih od PsA) pokazalo je djelotvornost leflunomida u smislu znatnog smanjenja broja bolnih i otečenih zglobova, poboljšanja bolesnikove i liječnikove općenite ocjene zdravlja, smanjenju intenziteta umora i boli, regresiji psorijaze kože i psorijaze nokata te regresiji daktilitisa. U 12,1% ispitanika zabilježene su nuspojave, od kojih su samo tri bile teške: u dva bolesnika porast jetrenih enzima i u jednog bolesnika hipertenzivna kriza (41). U istraživanju Asirija i sur. bilo je uključeno 85 ispitanika sa PsA: 43 bolesnika primala su leflunomid, a njih 42 kombinaciju metotreksata i leflunomida. Trideset ispitanika isključeno je zbog toksičnosti leflunomida. Ishodi ovog istraživanja bili su: učinkovitost leflunomida koja je definirana kao perzistencija, smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova za > 40% i postizanje rezultata PASI50 i PASI75. Leflunomid kao monoterapija postigao je u 50% ispitanika smirivanje simptoma artritisa, a taj je učinak perzistirao i 12 mjeseci nakon primjene lijeka. U istom istraživanju kombinirana terapija leflunomida i metotreksata rezultirala je znatnim smanjenjem težine psorijaze (mjereno kao PASI50). Dodavanje metotreksata nije znatno pridonijelo toksičnosti leflunomida (43). Postmarketinške su studije pokazale da je stopa ostanka na terapiji leflunomidom jednaka onoj kao i kod metotreksata i da je bolja u usporedbi s drugim DMARDs-ima. Nuspojave poput mučnine, gubitka kose i proljevaste stolice ne moraju biti razlog prekida terapije tim lijekom. Hepatotoksičnost je također zabilježena, ali se općenito javlja vrlo rijetko. Znatno se rjeđe javljaju periferna neuropatija, pneumonitis, arterijska hipertenzija ili citopenija. Leflunomid je, kao i metotreksat, kontraindiciran u trudnoći te je u žena generativne dobi potrebna što sigurnija primjena kontracepcije (44, 45).

Ciklosporin

Ciklosporin je imunosupresiv i prirodni proizvod čiji je glavni mehanizam djelovanja smanjenje aktivnosti T-stanica i njihova imunosnog odgovora. Tim se lijekom postiže znatno poboljšanje kožnih promjena, a postoje dokazi koji podupiru njegovu primjenu i u PsA. Radi se o istraživanjima koja su provedena tijekom 1990-ih (46, 47). U šestomjesečnoj studiji Mahrlea i sur. ciklosporin A (2,7 mg/kg TT na dan) pokazao je znatno smanjenje zglobnih indeksa i parametara upale, što je postignuto kasnije (nakon 24 tjedna) u odnosu prema poboljšanju kožne bolesti (5 – 6 tjedana) (46). U istraživanju Wagnera i sur. provedenom u 6 bolesnika s teškom psorijazom ciklosporin A (1,5 do 5,0 mg/kg TT na dan) pokazao je znatno smanjenje kožnih promjena, ali i poboljšanje u smislu smanjenja boli i poboljšanja funkcije zglobova.

Studija Frasera i sur. pokazala je tijekom 12-mjesečnog praćenja 72 bolesnika sa PsA (38 u ispitivanoj skupini i 34 u placebo-skupini) znatno smanjenje broja otečenih zglobova, sniženje razine C-reaktivnog proteina i rezultata PASI, ali ne i smanjenje intenziteta boli ni poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji su primali ciklosporin (48). U istraživanju Karanikolasa i sur. ispitana je djelotvornost monoterapije adalimumabom, ciklosporinom, kao i kombiniranom primjenom adalimumaba i ciklosporina u bolesnika s prethodno neprikladnim odgovorom na metotreksat, a glavni ishod bio je postotak ispitanika koji je postigao PsARC i ACR50 (49). Doza adalimumaba bila je 40 mg sc. svakih 14 dana, a ciklosporina 2,5 – 3,75 mg/kg tjelesne težine. 65% bolesnika liječenih ciklosporinom, 85% bolesnika liječenih adalimumabom i 95% bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju postignulo je ciljani ishod (PsARC) nakon 12 mjeseci, a rezultat ACR50 bio je 36%, 69% i 87% ($p < 0,0001$ i $p = 0,03$ u prilog kombiniranoj terapiji) (49). Teške nuspojave, osobito nefrotoksičnost, ograničavaju dužu primjenu ciklosporina (25).

Nesteroidni antireumatici i lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti u preporukama za liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom

Međunarodne grupe i organizacije daju preporuke za liječenje bolesnika sa PsA, a relativno recentno objavljena su dva seta takvih preporuka: EULAR-ove (*European League Against Rheumatism*) i preporuke GRAPPA-e (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) (50, 51). U oba seta ovih preporuka naglašena je heterogenost kliničke slike, a u skladu s time raspravljeno je i o grupama lijekova za pojedini oblik bolesti (npr., aksijalni ili periferni, entezitis, daktilitis). Nesuglasje između ovih dvaju setova preporuka u pogledu pojedinih lijekova i oblika bolesti (zglobna : kožna) najvećim je dijelom posljedica činjenice da je žarište EULAR-ovih preporuka bilo dominantno na reumatološkom aspektu bolesti, dok su GRAPPA-ine preporuke nastojale jednakovrijedno uključiti i reumatološke i dermatološke aspekte (aksijalna bolest, periferni artritis, entezitis, daktilitis, psorijaza kože, psorijaza nokata).

Prema EULAR-ovim i GRAPPA-inim preporukama, NSAR se preporučuju u bolesnika sa PsA. Autori Cochraneova pregleda iz 2016. god. zaključili su da postoje visokokvalitetni dokazi koji podupiru primjenu tradicionalnih NSAR i inhibitora COX-2 u liječenju aksijalne bolesti, bez bitno različitog učinka između pojedinih lijekova, dok potencijalna kratkoročna štetnost nije bitno drukčija u usporedbi s placebo-skupinom (52). Glede primjene slabih ili jakih opioidnih analgetika, oni se izrijeckom nigdje ne spominju ni u EULAR-ovim ni u GRAPPA-inim preporukama. Među lijekovima koji mijenjaju tijek

reumatske bolesti u EULAR-ovim se preporukama metotreksat naglašava kao lijek prvog izbora, dok prema GRAPPA-inim smjernicama, liječenje može započeti bilo kojim DMARDs-om, odnosno metotreksat nije naglašen kao prvi izbor (50, 51).

Prema EULAR-ovim preporukama za liječenje PsA, konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti primjenjuju se u bolesnika s izraženim aktivnim artritisom, strukturnim promjenama kao posljedicom upale, ubrzanom SE ili CRP-om te u bolesnika s izvanzglobnim manifestacijama (metotreksat se preferira kod bolesnika sa znatnom zahvaćenošću kože) (50). Što se tiče GRAPPA-inih preporuka, konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti prva su linija liječenja, a u bolesnika s lošim prognostičkim čimbenicima (povišena razina upalnih markera, visoka aktivnost bolesti) preporučuje se njihovu dozu što prije povisiti (51). Bez obzira na manjak dokaza iz RKI, ti se lijekovi preporučuju na temelju rezultata iz opservacijskih istraživanja, zbog manjih troškova liječenja i dobre dostupnosti, kao i zbog činjenice da se na liječenje biološkim lijekovima u praksi čeka duže pa se ovom terapijom ipak postiže održavanje funkcionalnosti i kvalitete života. Liječenje ciklosporinom u ovom trenutku nije standardni izbor iako su u prethodnom odjeljku navedene studije koje su pokazale njegovu djelotvornost i u liječenju psorijaze i PsA, ali problematične su nuspojave, ponajprije nefrotoksičnost (51).

Za liječenje entezitisa NSAR su prva linija, iako nema dovoljno čvrstih dokaza iz RKI. Glede lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti, u jednom istraživanju s jasno definiranim ishodom liječenja entezitisa sulfasalazin se nije pokazao učinkovit u usporedbi s placebom (50). Nadalje, nema podataka koji bi poduprli primjenu ostalih lijekova iz te skupine u liječenju entezitisa u sklopu PsA (52). Lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti preporučuju se kao prva linija u liječenju daktilitisa u bolesnika sa PsA iako se u tom slučaju može razmišljati i o injekcijama glukokortikoida, a unatoč nedostatku kvalitetnih istraživanja (51).

Zaključno, NSAR i konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti prva su linija farmakološkog liječenja bolesnika sa PsA, a iako dokazi iz kliničkih studija nisu toliko čvrsti, veliko iskustvo koje imamo s tim lijekovima upućuje na to da ćemo ih u kliničkoj praksi i dalje upotrebljavati.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

1. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(Suppl3):iii56–60.

2. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2017;0:1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211734.
3. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl2):ii74–7.
4. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Ann Rev Biochem.* 2000;69:145–82.
5. Simmons DL, Botting RM, Hla T. The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56:387–437.
6. Crofford LJ. Use of NSAID in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 (Suppl 3):52.
7. Maese P. Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:348–54.
8. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:348–55.
9. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Li-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:164–73.
10. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewé RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritides) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD008951.
11. Radner H, Ramiro S, van der Heijde DM, Landewé R, Buchbinder R, Aletaha D. How do gastrointestinal or liver comorbidities influence the choice of pain treatment in inflammatory arthritis? A Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2012;90(Suppl):74–80.
12. Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2012;90(Suppl):81–4.
13. Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol.* 2012;90(Suppl):59–61.
14. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ, Adams K, Englbrecht M, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(8):1416–25.
15. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:9–19.
16. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2008;22(2):383–90.
17. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016;109:119–31.
18. New Initiatives to Help Encourage Appropriate Use of Acetaminophen. McNeil-PPC, Inc. Available from: <http://www.tylenol.com/news/newdosing>. Accessed: June 16, 2017.
19. Grazio S, Schnurrer Luke Vrbanić T, Grubišić F, Kadojić M, Laktašić Žerjavić N, Bobek D. Smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka i/ili koljena. *Fiz Rehabil Med.* 2015;27(3–4):330–81.

20. Wu S, Han J, Qureshi AA. Use of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen (paracetamol), and risk of psoriasis and psoriatic arthritis: a cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(2):217–23.
21. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahi, F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1368–77.
22. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA.* 1964;189:743–7.
23. Scarpa R, Pelluso R, Atteno M, Manguso F, Spano A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2008;27:823–6.
24. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:376–81.
25. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 3, Oxford, Update Software.* 2001;1–18.
26. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1431–4.
27. Abu-Shakra M, Gladmann DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995;22:241–5.
28. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, nonsteroidal antiinflammatory drugs and glucocorticoids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 480–9.
29. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Lamanna G, Cervini C. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 1997;16:296–304.
30. Whitting-O'Keefe QE, Fye KF, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90:711–6.
31. Ianculescu I, Weissman MH. The role of methotrexate in psoriatic arthritis: what is the evidence? *Clin Exp Rheum.* 2015;33(Suppl. 93):S94–S97.
32. Roussou E, Bouraoui A. Real life experience of using conventional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis (PsA). Retrospective analysis of the efficacy of methotrexate, sulphasalazine and leflunomide in PsA in comparison to spondyloarthritides other than PsA and literature review of the use of conventional DMARDs in PsA. *Eur J Rheumatol.* 2017;4:1–10.
33. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD000212.
34. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325–9.
35. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulphasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1995;22:894–8.
36. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:618–27.
37. Helliwell PS, Taylor WJ; CASPAR Study Group. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol.* 2008;5:472–6.
38. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:1724–6.
39. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:1067–71.
40. Kaltwasser JP, Nash P, Gladmann D, Rosen CF, Behrens F, Jones P. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1939–50.
41. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfá J, Šipek-Dolničar A, Thaci D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:464–70.
42. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:319–26.
43. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V, Gladman DD. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheum.* 2014;32:728–31.
44. Jones PB, White DH. Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2010;2:53–71.
45. Schultz M, Keeling SO, Katz SJ, Maksymowych WP, Eurich DT, Hall JJ. Clinical effectiveness and safety of leflunomide in inflammatory arthritis: a report from the RAPPORT database with supporting patient survey. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1471–8.
46. Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol.* 1996;135:752–7.
47. Wagner SA, Peter RU, Adam O, Ruzicka T. Therapeutic efficacy of oral low-dose cyclosporin A in severe psoriatic arthritis. *Dermatology.* 1993;186:62–7.
48. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):859–64.
49. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2466–74.
50. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499–510.
51. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060–71.
52. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder M, Falzon L, van der Heijde D, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *J Rheumatol.* 2016;43(3):607–17.
53. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:325–34.