Metotreksat - podstawowy lek stosowany zgodnie z zaleceniami EULAR w pierwszej linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) - nie posiada ulotki przygotowanej dla pacjentów reumatoidalnych. Część chorych nie chce go przyjmować z uwagi na ryzyko wymienianych w ulotce poważnych działań niepożądanych. Czy słusznie?

- Ulotka odnosi się do zastosowania metotreksatu w onkologii. Stąd przekonanie u części pacjentów reumatoidalnych, że ordynowany jest im chemioterapeutyk. Tymczasem w reumatologii lek ten jest stosowany w wielokrotnie mniejszych dawkach. Jest bezpieczny i skuteczny - tłumaczy prof. Brygida Kwiatkowska, z-ca dyrektora ds. klinicznych w Instytucie Reumatologii w Warszawie, kierownik Kliniki Wczesnego Zapalenia Stawów.

Wokół zastosowań metotreksatu (MTX) w reumatologii narosło sporo mitów. Od lat trwa dyskusja dotycząca bezpieczeństwa jego stosowania, wielkości maksymalnych dawek i korzyści możliwych do odniesienia przez chorych. Jakie są fakty?

Indeks toksyczności

Jak podawała prof. Brygida Kwiatkowska podczas wykładu wygłoszonego na 33. Konferencji Ordynatorów i Kierowników Poradni Reumatologicznych (Warszawa, 8-9 maja 2014 r.), od 1986 roku przeprowadzonych zostało wiele badań długofalowych wykazujących bezpieczeństwo i skuteczność MTX u chorych na RZS i łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).

Jedno z pierwszych badań *(Weinblatt ME i wsp. J Rheumatol. 1998; 25: 238-42)*, w którym przez 11 lat obserwowano 26 chorych na RZS, wykazało 50 proc. redukcję liczby stawów bolesnych i większą niż 65 proc. redukcję stawów obrzękniętych; odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie dawki przyjmowanych glikokortykosteroidow. 10 chorych biorących udział w badaniu zakończyło 11-letnią obserwację, 3 chorych przerwało leczenie z powodu objawów niepożądanych (zapalenie płuc - 2; łysienie -1).

Indeks toksyczności metotreksatu to 4.32. Jest taki sam jak dla azatiopryny, ale niższy niż glikokortykosteroidów - dla prednizonu wynosi on 5.34. Wyższy wskaźnik toksyczności niż metotreksat ma też np. cyklofosfamid - 6.08.

Jak wyjaśnia prof. Kwiatkowska, w pierwszej linii leczenia RZS według zaleceń EULAR (Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem) lekarze mają do dyspozycji metotreksat, sulfazalazynę i ewentualnie leflunomid. W terapii skojarzonej można stosować arechinę, ale w zasadzie te trzy pierwsze leki wymienia się jako decydujące w terapii pierwszorzutowej.

- Współczynnik toksyczności metotreksatu jest z nimi porównywalny, czyli lek ten nie jest bardziej toksyczny od innych, stosowanych standardowo, których pacjenci się nie obawiają. Ten współczynnik jest natomiast wyraźnie mniejszy niż dla glikokortykosteroidów, które do tej pory szeroko były stosowane, a pacjenci akceptowali leczenie nimi bez obaw - zaznacza profesor.

Najpierw diagnostyka

Największe bezpieczne i skuteczne dawki metotreksatu rekomendowane przez EULAR wynoszą 25-30 mg/tydzień. Najczęstsze objawy niepożądane u pacjentów przyjmujących ten lek, przedstawiane w oparciu o badania *(Drosos A. Int J Clin Rheumatol. 2012; 7: 179-189)*, to: wzrost transaminaz - 10-43 proc., objawy ze strony przewodu pokarmowego - 20-65 proc., niedokrwistość - 10-15 proc., leukopenia - 12 proc., trombocytopenia -12 proc., bóle i zawroty głowy - 8-10 proc., wypadanie włosów - 8 proc.

Każdy pacjent, u którego rozważane jest podanie metotreksatu musi mieć wykonaną diagnostykę wyjściową. Należy ocenić czy w przebiegu RZS nie pojawiły u chorego zmiany w płucach, które mogą nasilić toksyczne działanie MTX. Nie obserwuje się zwiększonego ryzyka zgonu z powodu zmian w płucach u chorych na RZS stosujących metotreksat (*Convay R. Arthr itis Rheum. 2013: doi: 10.1002/art.38322).*
Badana jest wątroba pod kątem np. zmian poalkoholowych, stłuszczenia, przebytego wirusowego zakażenia.

Ze stosowaniem metotreksatu w reumatologii ściśle powiązana jest diagnostyka monitorująca skuteczność, ale i bezpieczeństwo leczenia. - Wszystkie działania niepożądane wywołane stosowaniem tego leku w reumatologii są odwracalne. Monitorując punkty krytyczne dla przyjmowania metotreksatu, jesteśmy w stanie odstawić lek we właściwym momencie - zaznacza prof. Brygida Kwiatkowska.

Według zaleceń (Grupa 3E) mających na uwadze monitorowanie hepatotoksyczności metotreksatu, przed włączeniem leku należy wykonać badania ALT, poziomu kreatyniny, leukocytów. Powtarzać co półtora miesiąca do stabilizacji dawki, następnie - co 3 miesiące. Ten monitoring w trakcie leczenia pozwala uniknąć uszkodzenia wątroby.

Pancytopenia, czyli zmiany w obrazie krwi są obserwowane u ok. 0,6-1,4 proc. chorych leczonych metotreksatem; odstawienie leczenia z powodu cytopenii obserwuje się u do 5,9 proc. chorych; z reguły po 2 tygodniach od odstawieniu metotreksatu następuje normalizacja obrazu krwi *(Rau R. i wsp. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22: 83-94).*

Ogólnie, u około 5 proc. chorych działania niepożądane są na tyle poważne, że wymagają odstawienia leku.

Lek wydłużający życie

Z drugiej strony, jak wynika z badań *(Pincus T. Arthritis Rheum. 1989, 32: 128)*, po 5 latach leczenia 57 proc. chorych kontynuuje terapię MTX vs. 20-25 proc. stosujących inne LMPCh. Najnowsze badania podają, że po 10 latach leczenie metotreksatem nadal kontynuuje 61 proc. chorych *(Kraus D. Clin Exp Rheumatol. 2014 28 kwiecień. Online 1.05.2014.*

Praca w druku).

- Te dane świadczą o tym, że tolerancja metotreksatu i profil jego bezpieczeństwa są większe w stosunku do innych standardowych leków modyfikujących przebieg choroby, które chorzy są zmuszeni wcześniej odstawiać z powodu braku skuteczności lub objawów niepożądanych - zaznacza prof. Brygida Kwiatkowska.

Jak dodaje trzeba też pamiętać, że metotreksat, co również wynika z badań, jest jedynym LMPCh, który wydłuża życie; czyli pacjenci przyjmujący MTX żyją dłużej niż pacjenci go nie przyjmujący. Nie obserwuje się bowiem znamiennie statystycznego zmniejszenia ryzyka zgonu u chorych na RZS leczonych innymi LMPCh *(Choi HK i wsp. Lancet 2002; 359: 1173-77).*

W tej samej publikacji podano, że ryzyko zgonu u chorych leczonych metotrekatem zmniejsza się o 40 proc. a ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych - o 60 proc.

Inne doniesienie *(Guin A. i wsp. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2013; 43: 48-54)* podaje, że po roku leczenia metotreksatem u 79 proc. chorych istotnie statystycznie zmniejsza się grubość kompleksu intima - media w tętnicy szyjnej (suma grubości wewnętrznej i środkowej warstwy ściany tętniczej), którą uważa się za marker procesu miażdżycowego).

Z danych opartych o EBM wynika zatem, że pacjenci reumatoidalni stosujący metotreksat odnoszą zdecydowane korzyści, które przeważają nad ryzykiem. Jak podkreśla prof. Brygida Kwiatkowska rekomendacje EULAR potwierdzają, że najwyższe stosowane w reumatologii dawki metotreksatu (25-30 mg/tydzień) są skuteczne, ograniczają progresję choroby przy jednocześnie zapewnionym bezpieczeństwie terapii.

W jej opinii obawy pacjentów dotyczące działań niepożądanych metotreksatu nie znajdują uzasadnienia, gdyż inne leki uznane w tej chwili za skuteczne w reumatologii mają wyższy indeks toksyczności.

- Jeśli uświadomi się choremu korzyści płynące z przyjmowania metotreksatu, co zawsze czynię podczas wizyty, to z reguły pacjent będzie starał się go stosować - mówi profesor, przypominając, że w także w reumatologii brak compliance stanowi poważny problem. Według danych piśmiennictwa zaledwie 40 proc. pacjentów w pełni realizuje zalecenia lekarzy reumatologów dotyczące przyjmowania leków.

Źródło: PW/Rynek Zdrowia / 24-06-2014 08:07