

Skuteczność leczenia i występowanie działań niepożądanych w trakcie terapii metotreksatem podawanym doustnie i podskórnie chorym na reumatoidalne zapalenie stawów

Clinical efficacy and safety of oral versus subcutaneous administration of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis

Jerzy Świerkot¹, Renata Sokolik¹, Katarzyna Gruszecka-Marczyńska¹, Ryszard Międzybrodzki², Jacek Szechiński¹

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, dyrektor Instytutu prof. dr hab. Jacek Szepietowski

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, metotreksat.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexat.

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia metotreksatem (MTX) podawanym doustnie i podskórnie chorym na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Materiał i metody: Głównymi kryteriami kwalifikacji do badania była aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów (minimum 4 bolesne, 3 obrzęknięte stawy, DAS 28 >4) i niestosowanie w przeszłości MTX. Do badania zakwalifikowano 60 chorych (53 kobiety, 7 mężczyzn) w wieku 20–78 lat. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy – 30 otrzymywało MTX doustnie (*p.o.*) i 30 MTX podskórnie (*s.c.*). Przez pierwsze 16 tyg. chorzy byli leczeni MTX w dawce 15 mg raz w tygodniu; jeśli nie uzyskano poprawy (obniżenie DAS 28 co najmniej o 0,6) i jednocześnie nie było istotnych działań niepożądanych, dawkę zwiększano do 20 mg. Przed badaniem oraz po 4, 8, 16, 24 tyg. leczenia oceniano aktywność choroby (obliczano wskaźnik DAS 28, liczbę bolesnych oraz obrzękniętych stawów, czas trwania sztywności porannej, nasilenie choroby oceniane przez pacjenta i przez lekarza, sprawność fizyczną chorego wg kwestionariusza HAQ), parametry zapalenia we krwi (OB, białko C-reaktywne) oraz występowanie działań niepożądanych.

Wyniki: W ciągu 24-tygodniowej obserwacji terapię MTX przerwało u 4 chorych leczonych MTX *p.o.* (2 z powodu działań niepożądanych, 2 z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kontrolne) i 4 leczonych MTX *s.c.* (3 z powodu działań niepożądanych, 1 z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kon-

Summary

Objective: Comparison of the clinical efficacy and safety of oral versus subcutaneous (SC) administration of methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods: MTX-naive patients with active RA (minimum 4 tender and minimum 3 swollen joints, DAS 28 >4) were eligible for the study. Sixty patients (53 females, 7 men) with established diagnosis of RA aged 20–78 years entered the study. The patients received 15 mg/week of MTX either orally (30 patients) or SC (30 patients) for 24 weeks. At week 16, in patients who did not meet improvement (minimum 0.6 DAS 28 reduction) the dose of MTX was increased to 20 mg for the remaining 8 weeks. Prior to the study and at weeks 4, 8, 16 and 24 disease activity (DAS 28, number of tender and swollen joints, duration of morning stiffness, physician's and patient's global assessment of disease activity, erythrocyte sedimentation rate, CRP), quality of life, peripheral blood morphology, liver and kidney function were assessed. The occurrence of adverse events was noted.

Results: After 6 months 4 patients stopped oral MTX therapy (2 because of adverse events and 2 for other reasons) and 4 stopped SC MTX therapy (3 because of adverse events and 1 for other reasons). Adverse events were observed in 66% treated with MTX administered SC and in 71% treated with MTX administered orally. There was a greater frequency of gastrointestinal symptoms in patients with oral administration of MTX (47/24%).

Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Świerkot, ul. Wrocławska 36A, 55-010 Żerniki Wrocławskie, tel. +48 71 734 33 10, faks +48 71 734 33 09, e-mail: jurekswierkot0@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 5.09.2008 r.

trone). Działania niepożądane wystąpiły ogółem u 71% leczonych MTX *p.o.* i 66% leczonych MTX *s.c.* Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego, wzrostu aktywności aminotransferaz i wystąpienia zakażeń. Po MTX *s.c.* stwierdzono rzadsze występowanie nudności, dolegliwości dyspeptycznych oraz niespecyficznych bólów brzucha niż po MTX podawanym doustnie (odpowiednio 24 i 47%). Dobrą odpowiedź na leczenie (obniżenie DAS 28 o >1,2) w 24. tyg. uzyskano u 69% chorych leczonych MTX *s.c.* i u 42% leczonych MTX *p.o.*, a średnią (obniżenie DAS 28 o 0,6–1,2) odpowiednio u 16 i 19%.

Wnioski: MTX podawany w postaci iniekcji podskórnych powodował mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Stosując te same dawki MTX *s.c.*, uzyskano skuteczniejsze zmniejszenie aktywności choroby w porównaniu z aktywnością choroby po MTX podawanym doustnie.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, na którą choruje ok. 1% populacji. Obecnie wiadomo, że bardzo istotne jest szybkie ustalenie prawidłowego rozpoznania i rozpoczęcie leczenia od razu lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh). Ma to na celu spowolnienie destrukcji stawów i w konsekwencji uchronienie pacjentów przed kalectwem. Mimo nie do końca poznanego mechanizmu działania metotreksatu (MTX), od lat 90. ubiegłego wieku jest on najczęściej stosowanym LMPCh (w Stanach Zjednoczonych do leczenia RZS został zarejestrowany przez FDA w 1988 r.). Niestety MTX, mimo uzyskiwanego pozytywnego działania terapeutycznego u znacznej grupy pacjentów, nie jest lekiem, który umożliwia w pełni opanowanie RZS. Często wynika to z działań niepożądanych, z których najczęstsze dotyczą przewodu pokarmowego. Metotreksat najczęściej jest stosowany w postaci doustnych tabletek w jednorazowej dawce raz w tygodniu. Jeżeli występują objawy dyspeptyczne, to dawkę można podzielić na 2 lub maksymalnie 3 części i podawać je w odstępach 12-godzinnych. Jednym ze sposobów zwiększenia skuteczności leczenia i zmniejszenia częstości działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego jest parenteralne podawanie MTX. Potencjalne korzyści ze stosowania MTX podskórnie mogą wynikać m.in. z różnicy w biodostępności.

Celem przeprowadzonego prospektywnego badania było 24-tygodniowe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MTX podawanym doustnie (*p.o.*) i podskórnie (*s.c.*) chorym na RZS.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 60 chorych (53 kobiety i 7 mężczyzn) w wieku 20–78 lat z ustalonym rozpoznaniem RZS wg kryteriów Amerykańskiego Towarzy-

Good response (DAS 28 reduction >1.2) at week 24 was achieved in 69% of patients treated with SC MTX and in 42% with oral MTX, and moderate response (DAS 28 reduction by 0.6-1.2) in 16% and 19% accordingly.

Conclusions: There were minor gastrointestinal side effects in patients treated with MTX administered SC. SC administration was more effective than oral administration of the same dose of MTX.

stwa Reumatologicznego. Pacjenci wcześniej nie byli leżeni MTX. Wymagali zmiany dotychczasowej terapii z powodu jej nieskuteczności lub nie rozpoczęli jeszcze leczenia LMPCh. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy – 30 otrzymywało MTX *p.o.* i 30 MTX *s.c.* Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Kryteria zakwalifikowania i wykluczenia

Przyjęto następujące kryteria zakwalifikowania do badania:

- wyrażenie zgody na udział w badaniu,
- ustalone rozpoznanie RZS na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego,
- aktywna postać choroby: OB >30 mm/godz. i/lub CRP >1,5 mg/dl, minimum 4 bolesne i 3 obrzęknięte stawy, DAS 28 >4,
- wiek powyżej 18. roku życia,
- kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym musieli stosować niezawodne metody antykoncepcji,
- dozwolone było przyjmowanie stabilnych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów w dawce do 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon.

Obowiązywały następujące kryteria wykluczenia:

- kobiety w ciąży lub karmiące piersią,
- współistnienie innych układowych chorób tkanki łącznej poza RZS,
- istotne klinicznie upośledzenie czynności wątroby i nerek,
- leukopenia (<3500 leukocytów/ μ l), trombocytopenia (<125 000 płytek krwi/ μ l), niedokrwistość (hemoglobina <8,5 g/l),
- nadużywanie alkoholu,
- zakażenie wirusami hepatotropowymi (wirusowego zapalenia wątroby typu B – HBV, wirusowego zapalenia wątroby typu C – HCV),
- niepoddające się leczeniu zakażenia,

Tabela I. Charakterystyka pacjentów leczonych MTX podawanym doustnie i podskórnie
Table I. Characteristics of patients treated with MTX orally and subcutaneously

Badana cecha	Chorzy leczeni MTX p.o.	Chorzy leczeni MTX s.c.
liczba pacjentów	30	30
wiek (lata) średnia \pm SD	56,2 \pm 2,5	52,6 \pm 2,1
czas choroby (miesiące) średnia \pm SD	45,2 \pm 11,4	72,8 \pm 13,2
płeć (kobiety/mężczyźni)	24/6	29/1
OB [mm/godz.] średnia \pm SD	41,7 \pm 4,6	51,2 \pm 4,1
CRP [mg/dl] średnia \pm SD	2,0 \pm 0,4	2,4 \pm 0,5
liczba bolesnych stawów średnia \pm SD	11,6 \pm 1,2	11,5 \pm 1,0
liczba obrzękniętych stawów średnia \pm SD	6,5 \pm 0,7	7,6 \pm 0,7
aktywność choroby DAS 28 średnia \pm SD	5,8 \pm 0,2	6,1 \pm 0,2
wskaźnik HAQ średnia \pm SD	1,5 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2

- choroba nowotworowa stwierdzana aktualnie lub w wywiadzie,
- brak możliwości współpracy z pacjentem.

Uzyskano zgodę komisji bioetycznej na prowadzenie badania obserwacyjnego.

Dawkowanie i sposób podania leku

Leczenie MTX w postaci iniekcji podskórnych lub tabletek doustnych zaplanowano na co najmniej 24 tyg. Dawka MTX podawana podskórnie i doustnie była taka sama. Do 16. tyg. chorzy byli leczeni MTX w dawce 15 mg raz w tygodniu; jeśli nie uzyskano poprawy (obniżenie DAS 28 o co najmniej 0,6) i jednocześnie nie było istotnych działań niepożądanych, dawkę zwiększano do 20 mg.

Plan badania

Było to jednoośrodkowe otwarte badanie kliniczne. Zaplanowano 6 wizyt chorych otrzymujących MTX – przed rozpoczęciem leczenia, następnie w 0, 4., 8., 16. i 24. tyg., w czasie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Oceny klinicznej dokonano na podstawie: wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, oceny nasilenia bólu dokonywanej przez pacjenta za pomocą 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (VAS), ocena aktywności choroby wg pacjenta i lekarza, ogólnej oceny sprawności fizycznej chorego (na podstawie standardowego Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia – HAQ) oraz badań laboratoryjnych (odczyn opadania krwinek Biernackiego – OB, stężenie

białka C-reaktywnego – CRP). Poprawę oceniano wg kryteriów europejskich (wskaźnik aktywności choroby DAS 28) i amerykańskich (ACR 20, 50, 70%).

Ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii była dokonywana na podstawie: wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego oraz wybranych badań dodatkowych. Przed rozpoczęciem leczenia wykonano RTG klatki piersiowej, EKG, wykluczono zakażenia HBV i HCV. Dodatkowo przed zakwalifikowaniem do leczenia oraz podczas wszystkich wizyt kontrolnych oceniano: morfologię krwi obwodowej, czynność wątroby i nerek (stężenie kreatyniny, aktywność aminotransferazy alaninowej – ALAT, aminotransferazy asparaginianowej – AspAT w surowicy, badanie ogólne moczu).

Wszyscy pacjenci otrzymywali 5 mg kwasu foliowego 48 godz. po podaniu MTX.

Metody statystyczne

Istotność statystyczną różnic między średnimi badanych parametrów przed terapią i w trakcie stosowania MTX badano przy użyciu testu t-Studenta dla prób zależnych. Porównanie zmian średnich wartości badanych parametrów w czasie terapii między grupami pacjentów przyjmujących MTX doustnie i podskórnie wykonano za pomocą testu ANOVA dla pomiarów powtarzanych. Istotność statystyczną różnic liczebności pacjentów w trakcie leczenia badano za pomocą poprawionej statystyki χ^2 (V-kwadrat) lub z poprawką Yatesa (jeśli którakolwiek z liczebności oczekiwanych była mniejsza niż 5); $p < 0,05$ uznawano za znamienne.

Tabela II. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u 27 pacjentów, którzy zakończyli 24-tygodniowe leczenie MTX *p.o.*

Table II. Selected laboratory and clinical results in 27 patients who completed the 24 weeks therapy with MTX *p.o.*

Badany parametr	Wyniki wyjściowe	8 tyg.	16 tyg.	24 tyg.
OB [mm/godz.]	41,7±4,6	28,5±3,5*	23,5±3,9*	34,4±4,6
CRP [mg/dl]	2,0±0,4	1,4±0,4	1,4±0,6	1,7±0,4
liczba bolesnych stawów	11,6±1,2	6,0±1,1*	6,8±1,2*	6,7±1,1*
liczba obrzękniętych stawów	6,5±0,7	3,0±0,4*	3,0±0,6*	3,6±0,7*
szttywność poranna [min]	91,0±14,6	42,6±10,5*	57,7±16,0	41,9±11,4*
nasilenie bólu – VAS [mm]	65,0±2,4	38,7±3,2*	42,3±4,4*	43,1±4,3*
aktywność choroby (DAS 28)	5,8±0,2	4,4±0,2*	4,3±0,3*	4,7±0,2*
wskaźnik HAQ	1,5±0,1			1,1±0,1*
hemoglobina [g/dl]	12,6±0,4			12,8±0,3

* $p < 0,05$

Tabela III. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u 25 pacjentów, którzy zakończyli 6-miesięczne leczenie MTX *s.c.*

Table III. Selected laboratory and clinical results in 25 patients who completed the 6 months therapy with MTX *s.c.*

Badany parametr	Wyniki wyjściowe	8 tyg.	16 tyg.	24 tyg.
OB [mm/godz.]	51,2±4,1	35,1±3,1*	35,3±3,7*	36,4±3,8*
CRP [mg/dl]	2,44±0,5	1,5±0,5*	2,0±0,5	2,1±0,6
liczba bolesnych stawów	11,5±1,0	6,0±0,9*	4,8±0,9*	4,5±0,6*
liczba obrzękniętych stawów	7,6±0,7	4,1±0,6*	2,6±0,6*	2,0±0,4*
szttywność poranna [min]	91,7±15	63,3±12,8*	50,2±9,9*	38,7±10,5*
nasilenie bólu – VAS [mm]	63,1±2,7	47,2±3,5*	39,6±3,3*	39,0±2,9*
aktywność choroby (DAS 28)	6,1±0,2	4,9±0,2*	4,4±0,2*	4,4±0,2*
wskaźnik HAQ	1,4±0,2			1,1±0,1*
hemoglobina [g/dl]	12,4±0,3			13,1±0,2*

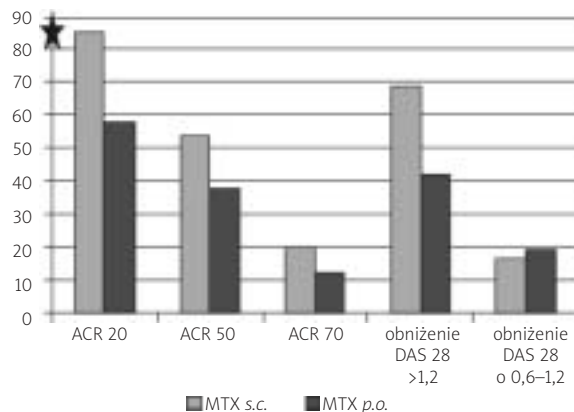
* $p < 0,05$

Wyniki

W ciągu 24-tygodniowej obserwacji terapię MTX przerwano u 4 chorych leczonych MTX *p.o.* (2 z powodu działań niepożądanych, 2 z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kontrolne) i 4 leczonych MTX *s.c.* (3 z powodu działań niepożądanych, 1 z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kontrolne).

Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u pacjentów, którzy zakończyli 24-tygodniowe leczenie MTX, przedstawiono w tabelach II i III.

U 26 pacjentów leczonych MTX *p.o.*, którzy zakończyli 24-tygodniową obserwację, określono poprawę spełniającą kryteria zaproponowane przez ACR; 20-procentową poprawę uzyskano u 15 chorych (58%), 50-procentową u 10 (38%), natomiast 70-procentową poprawę u 3 chorych



★ Znamienne wyższy odsetek pacjentów leczonych MTX s.c. w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących MTX p.o. ($p < 0,05$ w teście V-kwadrat)

Ryc. 1. Odsetek chorych, którzy w 24. tyg. uzyskali 20-, 50- i 70-procentową poprawę wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) i poprawę DAS 28 o $>1,2$ lub w przedziale 0,6–1,2 wg kryteriów poprawy EULAR.

Fig. 1. Percentages of patients achieving 20%, 50%, 70% improvement according to the American College of Rheumatology criteria and achieving improvement in DAS 28 $>1,2$ or 0,6–1,2 according to EULAR criteria of response.

(12%). W grupie leczonej MTX s.c. odpowiednio u 22 (85%), 14 (54%) i 5 (20%) badanych. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych biorących udział w badaniu istotną statystycznie różnicę wykazano dla 20-procentowej poprawy wg American College of Rheumatology (ACR). Analizując poprawę wg kryteriów zaproponowanych przez Europejskie Towarzystwo Reumatologiczne, zmniejszenie DAS 28 o $>1,2$ osiągnęło 11 chorych (42%), a zmniejszenie DAS 28 w przedziale 0,6–1,2 osiągnęło 5 chorych (19%) leczonych MTX p.o. Wśród leczonych MTX s.c. poprawę uzyskano odpowiednio u 18 (69%) i 4 chorych (16%) (ryc. 1). U większości pacjentów istotną statystycznie poprawę w parametrach określających aktywność choroby osiągnięto już po 8 tyg. leczenia. Oceniano także zmiany badanych parametrów w różnym czasie od rozpoczęcia stosowania MTX (w stosunku do wartości przed terapią) w zależności od drogi podawania MTX. W grupie chorych leczonych MTX s.c. istotną statystycznie poprawę uzyskano w odróżnieniu od grupy leczonej MTX p.o., analizując obniżenie OB oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny po 24 tyg. Istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$; ANOVA dla pomiarów powtarzanych) stwierdzono także w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów; po 24 tyg. leczenia była ona mniejsza u pacjentów stosujących MTX s.c.

Stosowane leczenie pozwoliło na zmniejszenie dawki przyjmowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W grupie leczonej MTX s.c. odstawiono je u 5 chorych, a zredukowano dawkę o co najmniej 25% u 2 osób. W drugiej grupie zredukowano dawkę u 2 chorych. W obu grupach udało się także zmniejszyć dawki stosowanych glikokortykosteroidów u 5 chorych, a w grupie leczonej MTX s.c. odstawiono je u 2 pacjentów.

Zmniejszenie aktywności RZS korelowało także z poprawą ogólnej sprawności chorych. Ogólna ocena sprawności fizycznej chorego (HAQ) zmniejszyła się istotnie statystycznie, średnio o 0,4 po 24 tyg. leczenia.

Działania niepożądane wystąpiły ogółem u 71% leczonych MTX p.o. i 66% leczonych MTX s.c. Spowodowały one zaprzestanie leczenia u 2 chorych leczonych MTX p.o. i 3 leczonych MTX s.c. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego, wzrostu aktywności aminotransferaz i wystąpienia zakażeń (tab. IV). Po MTX s.c. stwierdzono rzadsze występowanie nudności, dolegliwości dyspeptycznych oraz niespecyficznych bólów brzucha niż po MTX podawanym p.o. (odpowiednio 24 i 47%). Nudności i dolegliwości dyspeptyczne ulegały częściowemu zmniejszeniu po dołączeniu do leczenia inhibitorów pompy protonowej i po podzieleniu dawki MTX przyjmowanego doustnie na dwie dawki w odstępach 12-godzinnych. U 2 chorych stosujących MTX p.o. i jednego stosującego MTX s.c. zmusiły one jednak lekarzy do zaprzestania terapii. Drugim co do częstości działaniem niepożądanym był wzrost aktywności aminotransferaz, ale zazwyczaj był on nieznaczny i przejściowy. Jednakże utrzymujące się ponad 2-krotne zwiększenie aktywności ALAT było powodem przerwania leczenia u 1 chorej leczonej MTX s.c. i zmniejszenia dawki MTX u 1 chorej leczonej MTX p.o.

Zgłaszane przez chorych osłabienie i senność w dniu przyjęcia MTX oraz zwiększone wypadanie włosów były słabo nasilone i nie stanowiły powodu do zaprzestania terapii. Sporadycznie występowały bóle głowy i ich związek ze stosowanym lekiem był wątpliwy, ponieważ stwierdzane były także przed rozpoczęciem terapii. U jednej chorej przyjmującej MTX s.c. w dniu podania leku występowało zaczerwienienie skóry twarzy, któremu nie towarzyszył świąd ani wzrost ciśnienia tętniczego, i nie spowodowało to konieczności zaprzestania leczenia.

W trakcie 24-tygodniowej obserwacji u 4 chorych leczonych MTX p.o. i 6 leczonych MTX s.c. wystąpiły zakażenia. Najczęściej były to przeziębienia i zakażenia górnych dróg oddechowych, które przebiegały łagodnie i nie zmuszały do modyfikacji terapii. U jednej chorej leczonej MTX s.c. w 20. tyg. terapii wystąpiły rozległe zmiany skórne w przebiegu półpaśca, które trudno goiły się mimo stosowania acyklowiru, i dlatego zdecyd-

Tabela IV. Objawy działania niepożądanego w trakcie terapii MTX**Table IV.** Adverse events during therapy with MTX

Objawy działania niepożądanego	Ogółem		Zmuszające do odstawienia leku	
	MTX p.o. (28 chorych)	MTX s.c. (29 chorych)	MTX p.o. (28 chorych)	MTX s.c. (29 chorych)
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	9 (32%)	6 (20%)	2	1
nudności	3 (11%)	0		
zmniejszenie łaknienia	1 (3,5%)	1 (3,5%)		1
biegunka				
zwiększenie aktywności aminotransferaz	5 (18%)	5 (17%)		1
zakażenia	4 (14%)	6 (20%)		1
wypadanie włosów	2 (7%)	3 (11%)		
bóle głowy	1 (3,5%)	1 (3,5%)		
senność	1 (3,5%)	0		
osłabienie	1 (3,5%)	2 (7%)		
niedokrwistość	2 (7%)	1 (3,5%)		
leukopenia	0	1 (3,5%)		1
zaczerwienienie twarzy w dniu podania leku	0	1 (3,5%)		
łączna liczba pacjentów z objawami niepożądanymi	20* (71%)	19* (66%)	2	3*

*u niektórych chorych wystąpiło kilka działań niepożądanych

dowano o całkowitym zaprzestaniu leczenia MTX. Stosowane leczenie nie wpływało na pogorszenie funkcji nerek, stężenie białka całkowitego i cholesterolu.

Omówienie

Po 2 latach leczenie MTX kontynuuje 55–81,8%, po 5 latach 46–62%, a po 10 latach ok. 30% chorych [1, 2]. W badaniu prowadzonym przez autorów niniejszej pracy 86% chorych przyjmowało MTX przez 24 tyg. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Radius (RA DMARD Intervention/Utilization Study), w którym po 6 mies. 91% chorych przyjmowało nadal MTX, 79% leflunomid, 84% hydroksychlorochinę i 75% sulfasalazynę [3]. Mimo że 20-procentową poprawę wg ACR uzyskuje się u większości chorych leczonych MTX, to obecnie celem terapii jest uzyskanie remisji choroby albo co najmniej poprawy 50- lub 70-procentowej. W pracy Genovese i wsp., którzy ocenili 217 pacjentów z wczesnym aktywnym RZS, po dwóch latach obserwacji poprawę spełniającą kryteria ACR 20 wykazało 59%, ACR 50 – 42%, a ACR 70 tylko 24% chorych [4]. Próbuje się w związku z tym optymalizować leczenie przez stosowanie terapii kombinowanych oraz dołączanie do leczenia leków biologicznych. U niektórych chorych lepszą skutecz-

ność leczenia można także uzyskać, stosując MTX parenteralnie. Na podstawie wyników swojej pracy Bingham zasugerował nawet, że przed zastosowaniem leków biologicznych należy zmienić doustne podawanie MTX na pozajelitowe [5]. Korzyści z parenteralnego stosowania MTX mogą wynikać z różnicy w biodostępności. Metotreksat po przyjęciu doustnym jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym. Podczas stosowania małych dawek biodostępność wynosi ok. 70%, ale jest ona zmienna osobniczo i wynosi 20–80% [6].

Lepszą i bardziej powtarzalną biodostępność po stosowaniu parenteralnym wykazano w kilku badaniach klinicznych [7–9]. Ze względu na różnice w biodostępności niektórzy autorzy zalecają zmianę MTX podawanego doustnie na lek podawany podskórnie, jeżeli dawka MTX podawanego p.o. jest większa niż 15 mg/m² p.c. na tydzień [10].

Autorzy niniejszej pracy wykazali lepszą skuteczność w trakcie terapii tymi samymi dawkami MTX s.c. niż p.o., zarówno biorąc pod uwagę poprawę zaproponowaną przez amerykańskie, jak i europejskie towarzystwa reumatologiczne. Podobne wyniki uzyskali Braun i wsp. w dużym kontrolowanym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą po-

dwójnie ślepej próby [11]. W badaniu uczestniczyło 384 pacjentów z aktywnym RZS, którzy zostali podzieleni na dwie grupy – osoby leczone MTX *s.c.* lub *p.o.* Przez 16 tyg. pacjenci byli leczeni MTX w dawce 15 mg/tydz. W 16. tyg. oceniano skuteczność terapii u chorych, którzy nie osiągnęli poprawy ACR 20, dokonano zmiany podawania z doustnego na podskórne, a u chorych, którzy otrzymywali lek podskórnie, zwiększono dawkę MTX do 20 mg/tydz. W 24. tyg. leczenia ACR 20 uzyskało 78% chorych stosujących MTX *s.c.* i 70% *p.o.* ($p=0,02$). Większy odsetek chorych uzyskał też poprawę ACR 50 (63%/55%), ACR 70 (41%/33%) i ACR 90 (15%/11%). Oceniając wyniki leczenia wg kryteriów EULAR, lepsza odpowiedź wystąpiła po podawaniu MTX *s.c.* niż *p.o.* i większy odsetek chorych uzyskał remisję (odpowiednio 34% i 24%, $p<0,05$). Interesujące były także wyniki uzyskane po zmianie terapii u 30 chorych leczonych MTX doustnie i 22 podskórnie, którzy w 16. tyg. nie uzyskali poprawy ACR 20; 30% pacjentów, którzy nie osiągnęli w 16. tyg. poprawy ACR 20, uzyskała ją po zmianie drogi podania leku na podskórną, a 7% z nich uzyskało nawet poprawę ACR 50. Także zwiększenie dawki MTX podawanego *s.c.* z 15 na 20 mg pozwoliło uzyskać poprawę ACR 20 u 23% chorych, a ACR 50 u 9% pacjentów.

Brandt i wsp. w badaniu obserwacyjnym, w którym uczestniczyło 202 chorych, wykazali zmniejszenie aktywności choroby podczas stosowania parenteralnego MTX u pacjentów, u których występowała niesatysfakcjonująca odpowiedź po leczeniu doustnym. Podczas zmiany na podawanie pozajelitowe, przy zachowaniu tej samej dawki MTX, w ciągu 6 mies. uzyskano zmniejszenie aktywności RZS ocenianej DAS 28 o średnio 30% [12]. Duńscy reumatolodzy obserwowali przez 2 lata 212 chorych, którym ze względu na brak skuteczności lub działania niepożądane zmieniono preparat doustny MTX na domięśniowy. Po 6 mies. 54% z nich kontynuowało terapię MTX z dobrym skutkiem (zmniejszenie stężenia CRP, redukcja dawki glikokortykosteroidów), ale po 24 mies. było już to tylko 15%. Głównym powodem zaprzestania terapii był brak skuteczności (41%), a rzadszym działania niepożądane (9%) i remisja choroby (6%). Badanie to pokazuje, że parenteralne stosowanie MTX może być skuteczną formą terapii np. w momencie oczekiwania na uzyskanie zgody na leczenie biologiczne [13].

Oprócz różnic w skuteczności terapii istotne są także różnice w częstości występowania działań niepożądanych. Występują one u 37–96% chorych podczas długotrwałej terapii małymi dawkami MTX i są powodem zaprzestania leczenia u 20–30% chorych w ciągu pierwszych 12 mies. terapii. Najczęstszymi (10–70%) działaniami niepożądanymi podczas stosowania MTX

są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i oprócz zwiększenia aktywności aminotransferaz są one najczęściej przyczyną zaprzestania leczenia MTX [14]. Wynika to z niekorzystnego wpływu MTX na szybko dzielące się komórki. Stężenie MTX w osoczu potrzebne do zahamowania syntezy DNA w komórkach śródbłonna przewodu pokarmowego wynosi 5 nM, a w komórkach szpiku kostnego 10 nM. Powoduje to częstsze działania niepożądane związane z uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego niż działanie mielosupresyjne w trakcie leczenia małymi dawkami MTX [15].

U obserwowanych przez autorów niniejszej pracy chorych działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego i zwiększenie aktywności aminotransferaz były głównymi powodami zaprzestania leczenia. W opisywanym badaniu częściej występowały nudności i zmniejszenie łaknienia u chorych leczonych MTX *p.o.* niż MTX *s.c.* Częściowe zmniejszenie tych dolegliwości autorzy uzyskali, dzieląc dawkę MTX na dwie części stosowane w odstępach 12-godzinnych oraz dołączając do leczenia blokery pompy protonowej i metoklopramid. Mimo to u 2 chorych stosujących MTX *p.o.* i 1 stosującego MTX *s.c.* działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego były przyczyną zaprzestania leczenia.

W praktyce klinicznej obserwuje się zbyt częste odstawianie MTX z powodu powikłań gastroenterologicznych. U wielu chorych występują one niezależnie od prowadzonego leczenia i mogą wynikać ze stosowania innych leków, głównie NLPZ. Czasami korzystne jest zastąpienie MTX podawanego *p.o.* MTX podawanym parenteralnie. Brandt i wsp. wykazali zmniejszenie częstości występowania nudności z 29 do 3% po zmianie sposobu podawania MTX [12]. Także inni autorzy stwierdzili w trakcie terapii RZS i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, że pozajelitowe stosowanie MTX było lepiej tolerowane i powodowało mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [16].

W opisywanym badaniu częstość występowania innych działań niepożądanych była podobna podczas stosowania MTX *p.o.* i *s.c.* W grupie leczonej MTX *s.c.* nie obserwowano miejscowych reakcji w miejscu iniekcji. Tylko u 1 chorej występowało nieznaczne zaczerwienienie twarzy w dniu podania MTX *s.c.*, które nie wymagało zaprzestania terapii. Podobne wyniki uzyskali także Braun i wsp. [11].

Wnioski

Ogólna liczba działań niepożądanych była prawie taka sama podczas stosowania MTX *p.o.* i MTX *s.c.* Metotreksat podawany w postaci iniekcji podskórnych po-

wodował jednak mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Stosując te same dawki leku, uzyskano większe zmniejszenie aktywności choroby podczas stosowania MTX s.c. w porównaniu z podawaniem MTX p.o.

Piśmiennictwo

1. Świerkot J, Szechiński J, Wiland P. Pięcioletnia ocena kliniczna skuteczności leczenia metotreksatem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 103: 267-275.
2. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992; 19: 1885-1894.
3. Schiff M, Keystone E, Cush J, et al. Discontinuation of DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis enrolled in RADIUS 1-rates, reason, and predictors of early drug withdrawal. RA-Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, Orlando, Florida. Abstract S1708.
4. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-1450.
5. Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1009-1010.
6. Creinin MD, Krohn MA. Methotrexate pharmacokinetics and effects in women receiving methotrexate 50 mg and 60 mg per square meter for early abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1444-1449.
7. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993; 20: 1845-1849.
8. Kabisch S, Weigand T, Plischke H, Menninger H. Bioavailability of methotrexate (MTX) following different routes of application. *Akt Rheumatol* 2004; 29:197-200.
9. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 645-648.
10. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 197-200.
11. Braun J, Kaestner P, Flaxenberg P, et al. The clinical efficacy and safety of subcutaneous (s.c.) versus oral application of methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) – Results of a randomized, controlled, double-blind, multi-center study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (supl II): 87.
12. Brandt A. Results of an observational study with parenteral MTX. Medac GmbH, Germany 2004.
13. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 102-106.
14. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 423-426.
15. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1370-1382.
16. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, et al. The role subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who failed oral methotrexate. *J Rheumatol* 2004; 31: 179-182.