

Międzynarodowe wytyczne stosowania metotreksatu w chorobach reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów

International guidelines of methotrexate use in rheumatic diseases with a focus on rheumatoid arthritis

Małgorzata Tłustołowicz, Witold Tłustołowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie

Metotreksat (MTX) jest stosowany jako lek pierwszego wyboru w przewlekłych zapaleniach stawów obwodowych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), tłuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), niezróżnicowane zapalenie stawów (NZS) i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS).

Jako leczenie uzupełniające MTX jest zwykle dołączany do kortykosteroidów w leczeniu zapaleń dużych, średnich i małych naczyń, w leczeniu polimialgii reumatycznej, tocznia rumieniowatego układowego, sarkoidozy, postaci obwodowej twardziny, idiopatycznego zapalenia błony naczyniowej oka oraz innych układowych chorób tkanki łącznej [1].

Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Uważa się że ma działanie immunoregulujące (poprzez zwiększenie stężenia adenozyiny) polegające na stymulacji produkcji cytokin przeciwzapalnych przez limfocyty Th-2 (interleukin 4 i 10 – IL-4 i IL-10), zmniejszeniu produkcji cytokin prozapalnych przez limfocyty Th-1 (IL-2 i interferonu γ – IFN- γ), hamowaniu wydzielania przez monocyty i limfocyty IL-1 i czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), zwiększeniu produkcji rozpuszczalnego receptora dla TNF- α i IL-1ra oraz zmniejszeniu produkcji i uwalniania IL-6. Ponadto działa przeciwzapalnie poprzez modulowanie cyklooksygenaz COX-2 (zmniejszenie produkcji prostaglandyny E2) i COX-1 (zmniejsza produkcję tromboksanu B2) oraz lipooksygenazy (zmniejsza produkcję leukotrienu B4), a także powoduje zmniejszenie chemotaksji neutrofilów i zmniejszenie ekspresji genu metaloproteiny 1, a zwiększenie genu tkankowego inhibitora dla metaloproteiny 1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase 1* – TIMP-1) [2].

Skuteczność zależy w dużej mierze od stężenia jego pochodnych (MTX-PG) w komórce, które najłatwiej jest mierzyć w erytrocytach. Za optymalne uważane jest stężenie ogólnych MTX-PG ≥ 74 nmol/l. Obecnie rekomendowane wyższe dawki leku prowadzą do optymalnych stężeń MTX-PG już w 3. miesiącu, niższe pozwałyby je uzyskać dopiero po 9 miesiącach stosowania.

Metotreksat podawany doustnie wchłania się szybko, ale niekompletnie, obserwuje się dużą zmienność indywidualną, a *plateau* w surowicy osiągnąć jest przy dawce 15–17 mg/tydzień. W czasie podawania podskórnego obserwowano liniową zależność od dawek 10–25 mg/tydzień. Podskórne podanie leku pozwala osiągnąć cel terapeutyczny u około 50% chorych nieodpowiadających na leczenie doustne [1].

Wytyczne stosowania MTX zostały opracowane przez międzynarodowy zespół ekspertów [3].

Wytyczna 1.

Przed rozpoczęciem leczenia MTX należy ocenić: kliniczne czynniki zagrożenia jego toksycznością (w tym używanie alkoholu), wykształcenie chorego, aktywność aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT), stężenie albumin i kreatyniny, ocenić zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej wykonane w ostatnim roku, trzeba także rozważyć wykonanie badań serologicznych w celu wykluczenia obecności przeciwciał HIV, antygeny HBs i przeciwciał HCV, ewentualnie oznaczyć stężenie glukozy na czczo, ocenić profil lipidów i wykonać test ciążowy.

Klirens kreatyniny < 79 ml/min zwiększa ryzyko ciężkiej toksyczności płucnej.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Tłustołowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel./faks +48 22 261 817 186

Hipoalbuminemia zwiększa ryzyko trombocytopenii, uszkodzenia wątroby i płuc.

Nieprawidłowości w obrazie rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej są prognostyczne dla toksyczności płucnej.

Otyłość, cukrzyca, zapalenia wątroby wirusowe i poalkoholowe sprzyjają uszkodzeniom wątroby.

Za przeciwwskazanie do stosowania MTX są uważane: znamienne uszkodzenie nerek, choroby wątroby, leukopenia $< 3,0 \times 10^6/l$, trombocytopenia $< 100 \times 10^6/l$, wiek powyżej 70 lat, nowotwór, ciąża lub niewłaściwa antykoncepcja, w wywiadzie alkoholizm lub nadużywanie leków, ostre lub przewlekłe zakażenia i choroby płuc (wg *American College of Rheumatology – ACR* istotne klinicznie zapalenie płuc związane z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub śródmiąższowa choroba płuc o nieznanym przyczynie [4]).

Wytyczna 2.

Leczenie MTX doustnym należy zacząć od dawki 10–15 mg/tydzień, zwiększając ją o 5 mg co 2–4 tygodnie do dawki 20–30 mg/tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej i osobniczej tolerancji. Leczenie pozajelitowe należy rozważyć w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej lub nietolerancji leku doustnego.

Leczenie pozajelitowe jest skuteczniejsze z powodu lepszej biodostępności i rzadziej powoduje działania niepożądane.

Wytyczna 3.

Zalecana jest suplementacja kwasu foliowego w dawce co najmniej 5 mg/tydzień.

Zmniejsza toksyczność żołądkowo-jelitową i wątrobową bez wpływu na skuteczność leczenia.

Przy większych dawkach MTX należy rozważyć większe dawki kwasu foliowego.

Wytyczna 4.

Na początku leczenia i przy zwiększaniu dawki aktywność ALAT z lub bez AspAT, stężenia kreatyniny i morfologia krwi powinny być oceniane co 1–1,5 miesiąca do czasu osiągnięcia stabilnej dawki, a następnie co 1–3 miesiące. W czasie każdej wizyty należy dokonywać klinicznej oceny w kierunku działań niepożądanych i czynników ich ryzyka.

Uszkodzenie nerek sprzyja toksyczności płucnej MTX.

Wytyczna 5.

Jeśli stwierdzono i potwierdzono wzrost aktywności ALAT/AspAT ponad 3 razy powyżej normy, należy wstrzy-

mać leczenie. Można do niego wrócić w mniejszej dawce po normalizacji zaburzeń. Jeśli aktywność ALAT/AspAT jest podwyższona stale do wartości nieprzekraczającej 3 razy powyżej normy, należy dostosować dawkę MTX (utrzymać ją lub zredukować w zależności od potrzeb klinicznych). Jeśli po zaprzestaniu leczenia utrzymuje się przetrwałe zwiększenie aktywności ALAT/AspAT ponad 3 razy powyżej normy, trzeba rozważyć diagnostykę przyczyn.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz jest częstsze, ale przejściowe, a indukowane przez niego włóknienie lub marskość wątroby są rzadkie. Jeśli aktywność enzymów jest długotrwała, należy wziąć pod uwagę raczej wpływ leczenia NLPZ, otyłość, spożywanie alkoholu.

W diagnostyce trzeba zastosować inne procedury niż biopsja wątroby, która nie jest konieczna.

Wytyczna 6.

Ze względu na akceptowalny profil bezpieczeństwa MTX nadaje się do przewlekłego stosowania

U chorych leczonych MTX stwierdzono mniejszą śmiertelność oraz zmniejszone o 70–90% ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych.

Metotreksat jest lepiej tolerowany niż inne LMPCh.

Metotreksat nie zwiększa liczby poważnych infekcji, w tym zakażeń *Herpes zoster*.

Wytyczna 7.

U chorych dotychczas nieleczonych stosunek skuteczność/toksyczność przedkłada monoterapię MTX nad jego skojarzenie z innymi syntetycznymi LMPCh; MTX powinien być rozważany jako lek kotwiczny dla leczenia skojarzonego, kiedy podawany w monoterapii nie pozwala na kontrolowanie choroby (dotyczy także wszystkich biologicznych LMPCh).

Wytyczna nie dotyczy skojarzenia MTX z przewlekłym stosowaniem kortykosteroidów, które powinny być stosowane jedynie we wczesnym okresie leczenia.

Skojarzenie MTX z sulfasalazyną i hydroksychlorochiną nie zwiększa ryzyka zaprzestania leczenia z powodu toksyczności.

Uwaga: ostatnie rekomendacje EULAR dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów dopuszczają w wybranych przypadkach rozpoczęcie leczenia MTX w skojarzeniu z innymi syntetycznymi LMPCh [5].

Wytyczna 8.

Metotreksat, jako lek oszczędzający kortykosteroidy, jest zalecany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic i polimialgii reumatycznej i może być rozwa-

żany u chorych na toczeń rumieniowaty układowy lub (młodzieńcze) zapalenie skórno-mięśniowe.

Wytyczna 9.

Stosowanie MTX może być bezpiecznie kontynuowane w okresie okołoperacyjnym u chorych poddanych zabiegom ortopedycznym.

Wytyczna 10.

Metotreksatu nie należy stosować przez co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Nie powinien być on również przyjmowany w czasie ciąży i karmienia piersią.

Piśmiennictwo

1. Tłustochowicz W. Metotreksat. Zastosowanie w reumatologii i dermatologii. Termedia, Poznań 2014.
2. Constantin A, Loubet-Lescoulié P, Lambert N, et al. Antiinflammatory and immunoregulatory action of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 48-57.
3. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093.
4. Felson D, Smolen J, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404-413.
5. Smolen J, Landewé R, Breedveld F, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.