

REUMATOLOGIA

METOTREKSAT – złoty standard leczenia

Rozmowa z dr. n. med. Piotrem Ligoćkim, ordynatorem Oddziału Reumatologii Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy, o terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz ważnej roli lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w leczeniu chorób reumatycznych

Co dziś wiemy o etiologii reumatoidalnego zapalenia stawów?

Przyczyny wystąpienia RZS nie zostały w pełni poznane. Wiemy, że istotą choroby jest proces zapalny rozpoczynający się wewnątrz stawu. Nieznany czynnik stymuluje błonę maziową wyścielającą staw do odpowiedzi zapalnej. Powoduje to niszczenie przylegających struktur: chrząstki, kości, więzadeł i ścięgien, a także powikłania ogólnoustrojowe. Pomimo że nie znamy etiologii RZS, dziś możemy skutecznie leczyć tę chorobę, doprowadzając do jej remisji.

W ostatnich latach nastąpił ogromny postęp w leczeniu chorób reumatycznych.

Zawdzięczamy to zarówno coraz skuteczniejszym formom terapii, jak i dokładniejszym metodom oceny aktywności stanu zapalnego. Mamy leki biologiczne, dzięki którym udaje się opanować ciężkie, odporne na leczenie postaci zapalenia stawów, a także innych chorób reumatycznych. Aktualne podejście do leczenia opiera się na farmakoterapii celowanej, której celem jest osiągnięcie trwałej remisji. Poza tym dzięki ultrasonografii stawów jesteśmy w stanie wykryć wczesne postaci choroby i odpowiednio interweniować. Przełomem w leczeniu RZS było też wprowadzenie metotreksatu – MTX. Obecnie jest on uważany za lek pierwszego rzutu i stanowi złoty standard postępowania farmakologicznego w leczeniu RZS zgodnie z zaleceniami *European League Against Rheumatism* – EULAR oraz *American College of Rheumatology* – ACR. Preparat ten jest zaliczany do grupy leków mo-



Fot. Archiwum

„ Po zastosowaniu MTX dobrą odpowiedź na leczenie uzyskuje się u 35–65 proc. chorych w okresie ok. 3 miesięcy, a tylko u ok. 10–30 proc. terapia jest przerywana z powodu występowania działań niepożądanych, takich jak nadmierne wypadanie włosów, metaliczny posmak w ustach, nudności lub wzrost transaminaz w surowicy krwi. Większość z nich pacjenci indukują sami, np. poprzez nadmierne spożywanie alkoholu lub niestosowanie się do zaleceń suplementacji kwasem foliowym. Tylko u ok. 5 proc. chorych działania niepożądane są na tyle poważne, że wymagają odstawienia leku

dyfikujących przebieg choroby. Wpływa na zahamowanie kaskady procesów prozapalnych doprowadzających do zmian ogólnoustrojowych zarówno w RZS, jak i łuszczycowym zapaleniu stawów i innych chorobach reumatycznych. Jest antagonistą kwasu foliowego, co powoduje hamowanie syntezy DNA, a pośrednio również RNA. Obniża produkcję i uwalnianie cytokin prozapalnych IL-1 i IL-6 we krwi oraz hamuje syntezę nadtlenu przez granulocyty i ekspresję białek ad-

hezyjnych. Tak więc z jednej strony jego działanie opiera się na immunoregulacji poprzez zwiększenie stężenia adenozyiny, a z drugiej, zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych przez limfocyty Th1 – IL-2 i IFN – i hamując wydzielanie przez monocyty i limfocyty prozapalnej IL-1 i czynników martwicy – TNF- α , wycisza aktywność procesu zapalnego w stawach zarówno u chorych z zaawansowanym, jak i wczesnym RZS, a jednocześnie zmniejsza postęp destrukcji stawów.

Wokół zastosowania metotreksatu w reumatologii narosło sporo mitów. Od lat trwa dyskusja dotycząca bezpieczeństwa jego stosowania.

W 1972 r. MTX zarejestrowano w leczeniu łuszczycy skóry, ale kiedy stwierdzono u pacjentów zmniejszenie dolegliwości stawów towarzyszących łuszczycy pospolitej, zarejestrowano lek w terapii łuszczycowego zapalenia stawów i RZS. Pomimo nazwy MTX „chemi” jest to lek bezpieczny dla pacjentów reumatologicznych. Wcześniej w leczeniu RZS stosowano sole złota, co pozwalało osiągnąć remisję w okresie ok. 6 miesięcy u 60–70 proc. pacjentów, jednakże nie hamowało postępu zmian radiologicznych, a wiązało się z ciężkimi działaniami niepożądanymi u ponad 40 proc. chorych, najczęściej z niewydolnością nerek. W przypadku MTX dobrą odpowiedź na leczenie uzyskuje się u 35–65 proc. chorych w okresie ok. 3 miesięcy, a tylko u ok. 10–30 proc. terapia jest przerywana z powodu występowania działań niepożądanych, takich jak nadmierne wypadanie włosów, metaliczny posmak w ustach, nudności lub wzrost transaminaz

Rozmawiała Monika Stelmach

reumatoidalnego zapalenia stawów

w surowicy krwi. Większość z nich pacjenci indukują sami, np. poprzez nadmierne spożywanie alkoholu lub niestosowanie się do zaleceń suplementacji kwasem foliowym. Tylko u ok. 5 proc. chorych działania niepożądane są na tyle poważne, że wymagają odstawienia leku. Duży wpływ na niechęć do zażywania preparatu ma ulotka z informacją o rejestracji w chorobach onkologicznych. Stąd przekonanie u części pacjentów reumatologicznych, że ordynowany jest im „śmiertelny” chemioterapeutyk. Tymczasem w reumatologii lek ten jest stosowany w wielokrotnie mniejszych dawkach niż w onkologii.

Istnieją rozbieżności w zalecanym dawkowaniu leku. Co dziś mówią wytyczne?

W zaleceniach dotyczących dawkowania w poszczególnych krajach są dość duże rozbieżności. Część doniesień naukowych zaleca stosowanie maksymalnie 15 mg MTX, uznając, że jest to wystarczające dla uzyskania pożądanego efektu, tzn. remisji, a zmniejsza działania niepożądane i jednocześnie zostawia pewne pole manewru w razie konieczności zwiększenia dawki. W Polsce ze względu na program lekowy oraz wytyczne EULAR/ACR podajemy maksymalną zalecaną dawkę, tj. do 30 mg na tydzień, a najczęściej 25 mg MTX raz w tygodniu.

W ostatnich miesiącach pojawił się problem braku MTX w postaci tabletek. Jak w takiej sytuacji zachować ciągłość leczenia?

To prawda, niemal codziennie pacjenci zgłaszają brak dostępności preparatów doustnych. Informacje dotyczące przyczyn tego stanu rzeczy, jakie docierają z firm farmaceutycznych, nie są jednoznaczne. W tej sytuacji najlepszym rozwiązaniem wydaje się przechodzenie z doustnej formy przyjmowania leków na podskórną. Może jednak pojawić się niepewność lekarzy dotycząca ordynacji leków podskórnych ze względu na zapisy refundacyjne. W sytuacji braku dostępności preparatów doustnych wpisanie w dokumentacji adnotacji o przyczynie przepisania zastrzyków powinno być dla Narodowego Funduszu Zdrowia wystarczającym uzasadnieniem konieczności zmiany preparatu.

Czy sposób podawania leków ma wpływ na efekt terapii?

Parenteralna aplikacja leków podnosi *compliance*. Pacjent nie pomyli dawki, ponieważ w aplikatorze jest konkretna gramatura preparatu. Poza tym możliwość zwiększenia podskórnej dawki MTX powo-

duje systematyczny wzrost stężenia leku we krwi, natomiast podanie doustne wyższych dawek (> 15 mg), na skutek wysycenia jelitowego transportera MTX, nie zmienia liniowo osoczowego stężenia leku, przy możliwości nasilenia skutków ubocznych farmakoterapii. Transporterem MTX w obrębie jelita jest przenośnik zredukowanych folianów RCC1, który uczestniczy także w transporcie MTX do wnętrza erytrocytów. Co ciekawe, parenteralne podanie leku pozwala ominąć efekt pierwszego przejścia leku w wątrobie, który wpływa na duże różnice w biodostępności MTX po podaniu doustnym i może wynosić od 21 do 96 proc., natomiast w przypadku aplikacji podskórnej wynosi prawie 100 proc., co przekłada się na skuteczność jego działania. Poza tym po podaniu podskórnym stężenie leku jest bardziej stabilne i przewidywalne, generuje wyższe nasycenie aktywnych metabolitów MTX – poliglutaminianów – w erytrocytach, a to ostatecznie determinuje siłę działania. W kilku pracach podkreślono, że zmiana drogi podania z doustnej na podskórną zwiększa skuteczność leczenia u części chorych, co powoduje późniejsze włączenie tych pacjentów do kosztocłonnej terapii opartej na lekach biologicznych. Co prawda wiąże się to z koniecznością wykonywania iniekcji, jednakże dostępne są nowoczesne ampułkostrzykawki, które umożliwiają samodzielne prawidłowe podanie leku, bez strachu przed widokiem igły.

Jakie znaczenie ma kontynuowanie terapii RZS w czasach epidemii, kiedy opieka ambulatoryjna jest ograniczona?

Kontynuacja terapii jest kwestią podstawową dla efektów leczenia. Zalecenia gremiów naukowych dotyczące autoimmunologicznych chorób reumatologicznych jasno mówią, żeby nie odstawiać preparatu bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie terapii może powodować nawrót objawów chorobowych. A pamiętajmy, że uzyskanie remisji to nie jest proces dwu- czy trzytygodniowy, ale wielomiesięczny, a czasem wieloletni. Zahamowanie rozwoju choroby oraz jej bezobjawowy przebieg to niezwykle ważny cel terapeutyczny, którego nie warto zaprzepaścić. Nieleczona choroba nie tylko powoduje dolegliwości bólowe, ale też często prowadzi do zniszczenia stawów i ciężkiej niesprawności, a także do uszkodzenia wielu narządów i przedwczesnego zgonu. W przebiegu RZS może bowiem dochodzić do powikłań ogólnoustrojowych, m.in. w obrębie płuc czy serca, bo proces zapalny w RZS jest uogólniony i dotyczy m.in. naczyń wieńcowych. Terapia zabezpiecza też pacjenta przed negatywnymi działaniami



Bardziej niebezpieczne dla pacjenta może być narastanie procesu prozapalnego po odstawieniu leków niż terapia immunosupresyjna oraz ściśle stosowanie środków ostrożności zalecanych podczas kwarantanny

zewnątrznymi. Aktywny proces zapalny otwiera bowiem drogę do infekcji, m.in. SARS-CoV-2. Pochopne odstawienie terapii bez osiągnięcia remisji powoduje, że nawrót choroby może być już o wiele trudniejszy do opanowania. Pod wieloma względami rozpoczynamy leczenie od nowa i nigdy nie wiadomo, czy uda się nam odzyskać to, co zostało zaprzepaszczone. To sprawa osobnicza i trudna do przewidzenia.

Jak ważna jest współpraca pacjenta z lekarzem POZ w leczeniu reumatologicznym, biorąc pod uwagę niedobór specjalistów?

Rola lekarza POZ w prowadzeniu pacjenta z RZS jest bardzo ważna, choć w Polsce niedoceniana. W momencie ustalenia rozpoznania, zaordynowania leczenia i wyznaczenia celu terapeutycznego, jeśli nie ma zaostreń choroby czy powikłań, lekarz POZ może prowadzić pacjenta samodzielnie. W tym momencie leczenie opiera się na przedłużaniu farmakoterapii, rehabilitacji oraz kontrolowaniu wskaźników stanu zapalnego. Jeśli zmniejszają się one pod wpływem leczenia, to nie ma sensu wysyłać chorego co dwa, trzy miesiące do reumatologa. Taki pacjent powinien pojawiać się u specjalisty raz na pół roku albo raz na rok w celu ewentualnej redukcji farmakoterapii lub jej modyfikacji. Istotną rolą lekarza rodzinnego jest też kontrola nad dołączaniem do MTX innych leków. Ważne jest na przykład, aby w dzień zażywania MTX pacjenci nie przyjmowali niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ponieważ wtedy wzrasta znacznie poziom MTX w surowicy krwi, co może powodować niebezpieczne skutki uboczne. Niestety w Polsce system przepływu informacji między specjalistą a lekarzem POZ jest dalece niedoskonały, ponieważ wciąż opiera się na dostarczaniu zaleceń dotyczących dawkowania leków oraz wytycznych na temat badań dodatkowych w formie pisemnej. Optymalną sytuacją byłoby, gdyby lekarz POZ mógł w razie wątpliwości skonsultować pacjenta bez konieczności wysyłania go na wizytę specjalistyczną.

Wielu pacjentów obawia się, że leczenie immunosupresyjne osłabia układ immunologiczny i wiąże się z ciężkim przebiegiem COVID-19.

Bardziej niebezpieczne dla pacjenta może być narastanie procesu prozapalnego po

odstawieniu leków niż terapia immunosupresyjna oraz ściśle stosowanie środków ostrożności zalecanych podczas kwarantanny. Jedyne, co powinien rozważyć lekarz, to czasowe odstawienie glikokortykosteroidów, chociaż opinie na ten temat nie są jednoznaczne. Dopiero w momencie zakażenia potwierdzonego w badaniach laboratoryjnych przerywamy terapię modyfikującą przebieg choroby reumatologicznej. Nie ma jeszcze jednoznacznych wytycznych i badań dotyczących tego, w jaki sposób zachowuje się organizm pod wpływem stosowania immunosupresji w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Generalnie podczas infekcji wirusowych, takich jak dobrze znana grypa, gremia naukowe zalecają odstawienie leków immunosupresyjnych. Czasami też MTX może wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi na OIOM-ach. Dlatego w przypadku objawów zakażenia koronawirusem, a tym bardziej potwierdzonej infekcji, należy przerwać terapię immunosupresyjną.

Okazuje się, że niektóre leki immunosupresyjne stosowane w reumatologii mogą być skuteczne również w leczeniu COVID-19.

Obecnie w świecie naukowym trwa burza mózgów dotycząca leczenia COVID-19. Coraz częściej docierają do nas doniesienia o pozytywnym wpływie na infekcję wywołaną SARS-CoV-2 leków reumatologicznych, które stosujemy już od dawna, takich jak chlorochina i hydroksychlorochina, albo stosunkowo nowych – tocilizumabu. Część tych preparatów ma podobne punkty uchwytów jak MTX. Daleki jestem od wysuwania pochopnych wniosków, że MTX również ma punkty stykowe w działaniu tych leków. Ale nie ma dowodów na to, że należy traktować MTX jako czynnik powodujący większą podatność na zakażenie SARS-CoV-2 lub zwiększający ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Dla nas wszystkich pandemia jest nową sytuacją i w wielu miejscach doniesienia wzajemnie się wykluczają. Przykładem są leki z grupy inhibitorów ACE stosowane w leczeniu schorzeń kardiologicznych – są informacje, że zwiększają one ryzyko zachorowalności i zgonu osób z COVID-19, po czym pojawia się doniesienie, że jednak nie mają takiego działania. Kiedy skala zakażeń się ustabilizuje, będziemy mieli czas na przemyślenia i rzetelne badania. ■