

Analiza leczenia ambulatoryjnego metotreksatem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Analysis of outpatient administration of methotrexate for rheumatoid arthritis treatment

Maciej Kulig, Zofia Malec, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego, CSK MON w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, metotreksat, leczenie ambulatoryjne.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, ambulatory treatment.

Streszczenie

W celu oceny stosunku lekarzy rejonowych do leczenia metotreksatem wysłano 96 ankiet do chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, u których po raz pierwszy w czasie pobytu szpitalnego wdrożono leczenie tym lekiem w średniej dawce 15 mg/tydz. Otrzymano 48 odpowiedzi. Leczenie kontynuowano u 44 chorych, odstawiono z różnych powodów u 4 chorych, poważnych działań niepożądanych nie obserwowano. Większość chorych pozytywnie oceniła leczenie, które przyniosło poprawę, w zależności od dawki leku. U większości chorych utrzymywał się aktywny proces chorobowy, jednak dawki nie zmodyfikowano u połowy chorych, u 13 osób dawkę leku zmniejszono do uznawanej za nieskuteczną, tylko u 2 ją zwiększono, żaden chory nie otrzymał rekomendowanej dawki 25 mg/tydz. Nieskuteczność małych dawek metotreksatu powodowała przedłużenie leczenia kortykosteroidami. Autorzy podkreślają, że konieczne jest szerokie rozpropagowanie standardów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów zarówno wśród lekarzy, jak i chorych.

Wstęp

Standardowa terapia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) polega na zastosowaniu leczenia metotreksatem (MTX) podawanym w dawce 20–25 mg/tydz. w zależności od skuteczności i tolerancji [1]. Również w Polsce Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii, przedstawiając stanowisko w sprawie

Summary

A group of 96 persons with rheumatoid arthritis (RA) who received methotrexate at a mean dose of 15 mg per week during their first hospitalization were sent questionnaires with the aim of assessing their GP's attitude towards management of RA. Forty-eight replies were obtained. The results were: 44 patients continued treatment, 4 discontinued therapy for various reasons. No serious adverse effects were observed. Although most of the patients exhibited signs of heightened disease activity, the dosage was not modified in half of the group studied, 13 patients had the dosage reduced to the dosage level which is regarded as ineffective, only 2 had the dosage increased. None of the patients was administered the recommended methotrexate dose of 25 mg per week. Ineffectiveness of small doses of methotrexate resulted in prolonged treatment with corticosteroids. To summarize, the authors emphasize the need for the promotion of methotrexate treatment standards among physicians and their patients.

diagnostyki i terapii RZS, zaleca takie postępowanie. Według Zespołu preferowanym lekiem modyfikującym przebieg choroby jest MTX, którego dawka początkowa wynosi 10 mg/tydz. i jest zwiększana w odstępach miesięcznych do dawki pozwalającej na uzyskanie remisji, maksymalnie 25 mg/tydz. [2]. Tylko w przypadkach poważnych objawów nietolerancji zalecane jest zastosowanie leflunomidu jako leku drugiego rzutu. W przy-

Adres do korespondencji:

lek. Maciej Kulig, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 681 64 91, e-mail: maciek-kulig@wp.pl

Praca wpłynęła: 3.08.2009 r.

padku braku pełnej skuteczności MTX rekomendowane jest jego kojarzenie z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Ankieta przeprowadzona wśród 170 lekarzy z referencyjnych polskich ośrodków zajmujących się leczeniem biologicznym wykazała jednak, że 60% leczonych przez nich chorych wymaga intensyfikacji leczenia, a mimo to dawka MTX zwykle nie przekracza 15–20 mg/tydz. (78% lekarzy), a dawka 25 mg jest wyjątkowo rzadko podawana (13% lekarzy). Równie rzadko stosowane jest leczenie skojarzone, 72% lekarzy leczy bowiem w ten sposób nie więcej niż 45% chorych, a zaledwie 13% lekarzy podaje, że liczba ta jest większa [3]. Należy przypuszczać, że wyniki te mogłyby być jeszcze gorsze, gdyby ankietę przeprowadzono wśród lekarzy w poradniach.

Celem pracy była ocena stosunku lekarzy poradni rejonowych do stosowania MTX u chorych.

Materiał i metody

Wysłano 96 ankiet do pacjentów leczonych od lipca 2005 r. do maja 2007 r. w Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM z powodu RZS rozpoznanego wg kryteriów ACR, u których po raz pierwszy zastosowano MTX. Standardowo leczenie rozpoczyna się od dawki 15 mg/tydz., z zaleceniem jej modyfikacji (zwiększenia po miesiącu i 2 mies.) w zależności od tolerancji i aktywności choroby. Zwykle MTX jest stosowany w połączeniu z małymi (10–15 mg/dobę) dawkami prednizonu (Encorton), które powinny być redukowane, a lek odstawiony po uzyskaniu poprawy.

Ankietę podzielono na trzy części: dane demograficzne wraz z aktualnym leczeniem, dokładny wywiad dotyczący przyjmowania lub nieprzyjmowania MTX oraz kortykosteroidów, aktualną ocenę samopoczucia i aktywności choroby.

Otrzymano 48 wypełnionych ankiet (50%), w tym 37 od kobiet i 11 od mężczyzn, ale nie zawsze uzyskano odpowiedzi na wszystkie pytania. Brak odpowiedzi na pytanie pomijano w trakcie opracowywania wyników. Na ankietę odpowiedzieli mieszkańcy dużych miast (29 osób), małych miast (16 chorych) i wsi (3 osoby). Osoby z wyższym wykształceniem stanowiły 26% (12 osób), średnim 40% (19), zawodowym 19% (9) i podstawowym 15% (7).

Zalecaną dawką MTX przy wypisie ze szpitala było 15 mg/tydz. u 42 chorych, 20 mg/tydz. u 4 chorych, 12,5 mg/tydz. u 1 chorego, 1 pacjent nie pamiętał zalecanej dawki.

Na pytanie, czy lekarz prowadzący zadowolająco wyjaśnił, na czym polega choroba i jej leczenie, 76% ankietowanych odpowiedziało „tak”, 11% odpowiedziało „nie”, a 13% „trudno powiedzieć”.

Leczenie zapalenia stawów obecnie prowadzi reumatolog u 43 chorych, lekarz rodzinny u 3 chorych, 1 chory prowadzony jest przez innego lekarza.

Metotreksat przyjmuje 44 pacjentów (92%), 4 pacjentów (8%) odstawiło lek. Dwie osoby obecnie nie przyjmują MTX, a stosowały go przez 12 mies., przez 7 mies. – jedna, 15 dni – jedna. Przyczynami przerwania terapii były: działania niepożądane u 2 chorych, tj. nudności, wypadanie włosów, u jednej osoby nastąpiła poprawa i można było przerwać leczenie, z innego nieokreślonego powodu zrezygnowano z leczenia u jednej osoby. Przerwanie terapii MTX zalecił reumatolog w poradni lub lekarz w szpitalu.

Poprawę po leczeniu MTX odczuło 35 pacjentów, natomiast 6 osób jej nie zaobserwowało.

Zadowolenie z leczenia wyraziły 32 osoby, przeciwnego zdania było 6 chorych.

Przyczyną zmiany dawki od czasu hospitalizacji była: poprawa (8 chorych), pogorszenie stanu zdrowia (3 osoby), wystąpienie objawów niepożądanych (3 osoby) lub inne nieokreślone przyczyny (również 3 osoby).

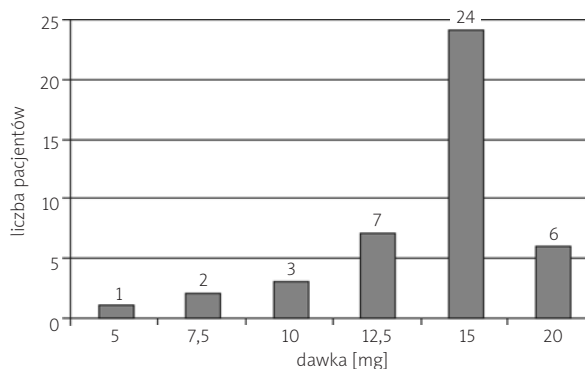
Na rycinie 1. przedstawiono liczbę pacjentów przyjmujących poszczególne tygodniowe dawki MTX. Rekomendowanej dawki leku – 25 mg/tydz. – nie otrzymał żaden chory.

Steroidy przyjmowało w dalszym ciągu 29 chorych, u 16 osób odstawiono je – żaden chory nie podał dawki leku.

Skutków niepożądanych leczenia MTX nie odczuło 30 chorych, 12 chorych zgłaszało nudności, brak łaknienia, wypadanie włosów oraz ogólne osłabienie.

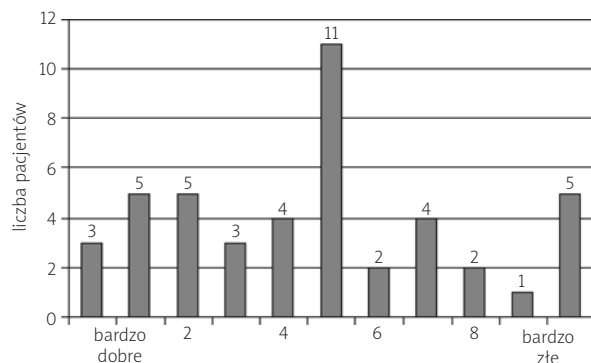
W trakcie leczenia MTX wykonano badania laboratoryjne krwi: raz u 4 pacjentów; 2 lub 3 razy u 15 pacjentów; więcej niż 3 razy u 24 pacjentów; badań nie wykonano u 3 osób.

Do określenia samopoczucia, stopnia nasilenia bólu oraz stopnia nasilenia choroby w ostatnim tygodniu za-



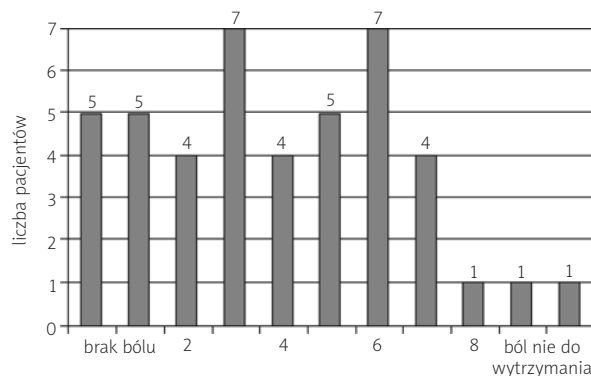
Ryc. 1. Tygodniowa dawka metotreksatu.

Fig. 1. Weekly dose of methotrexate.



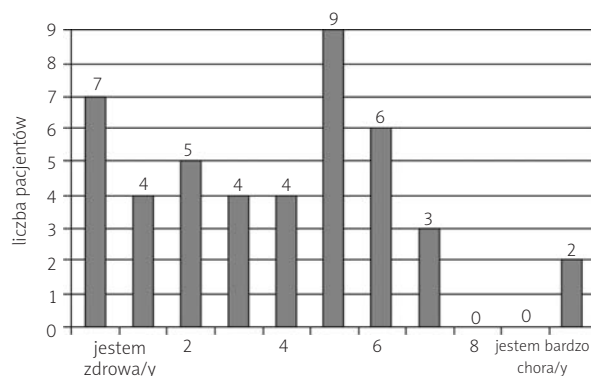
Ryc. 2. Ocena samopoczucia w ostatnim tygodniu (w cm na skali VAS).

Fig. 2. Assessment of patient well-being during the previous week (10-cm VAS scale employed).



Ryc. 3. Nasilenie bólu w ostatnim tygodniu (w cm na skali VAS).

Fig. 3. Pain intensity during the previous week (10-cm VAS scale employed).



Ryc. 4. Nasilenie choroby w ostatnim tygodniu w ocenie chorego (w cm na skali VAS).

Fig. 4. Disease activity as seen by patient during the previous week (10-cm VAS scale employed).

stosowano skalę VAS (ryc. 2). Jak wynika z tej ryciny, samopoczucie bardzo dobre zgłosiło tylko 3 chorych, dobre – 20 chorych, złe – 25 chorych.

Dolegliwości bólowych nie miało 5 chorych, łącznie 25 badanych podawało niewielkie dolegliwości bólowe, a 19 – duże (ryc. 3). Za osoby zdrowe uważało się 7 chorych, wynik uznany za dobry podało 24 chorych, natomiast za zły – 20 chorych (ryc. 4).

Jak wynika z tabeli 1, chorzy, którzy przyjmowali większe dawki MTX, korzystniej oceniali stopień nasilenia swoich dolegliwości we wszystkich badanych parametrach. Z powodu niewielkiej liczebności grup różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Poranną sztywność stawów zgłosiło 26 pacjentów, 19 pacjentów nie zgłaszało takiej dolegliwości.

Omówienie

Mechanizm działania MTX jako analogu kwasu foliowego polega na hamowaniu syntezy puryn – lek ma właściwości immunosupresyjne i przeciwzapalne. Przeciwwskazaniami do stosowania leku są: niewydolność nerek, choroby wątroby, leukopenia i małopłytkowość powodowane przez lek, ciężka choroba płuc, ciąża i okres karmienia, alkoholizm. W działaniach niepożądanych dominują: wzrost aktywności enzymów wątrobowych, cytopenia wskutek supresji szpiku kostnego i jej powikłania, owrzodzenia w jamie ustnej, nudności w ciągu 24–48 godz. od przyjęcia leku, działania teratogenne. Poważne działania niepożądane występują u mniej niż 5% leczonych chorych, ich liczba jest ograniczana przez regularne monitorowanie chorych i wykonywanie badań morfologii krwi, stężenia kreatyniny, aktywności enzymów wątrobowych [4–6].

Skuteczność MTX jest ściśle zależna od dawki, za terapeutyczną jest uważana dawka 20–25 mg/tydz., która jednak powinna być dostosowana do aktywności choroby. Aby zminimalizować działania niepożądane, lek podaje się raz w tygodniu, w przypadku wystąpienia dolegliwości dyspeptycznych zalecane jest podanie podskórne lub domięśniowe [1, 2]. Zalecenia te są wynikiem analizy wielu publikacji, w tym metaanalizy dokonanej przez Felson i wsp. [4–8], z których jednoznacznie wynika, że MTX wśród leków modyfikujących przebieg choroby wyróżnia się najlepszym stosunkiem skuteczności do toksyczności. Z tego powodu jest on obecnie lekiem pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłych zapaleń stawów, w tym reumatoidalnego.

Metotreksat, stosowany w pełnej dawce w monoterapii bądź skojarzony z innymi lekami podstawowymi w przypadku niepełnej skuteczności, pozwala na uzyskanie remisji u 42% chorych [9], a znacznej, tj. 70-procentowej, poprawy u nieco ponad 70% chorych [10].

Tabela I. Ocena samopoczucia, nasilenia bólu i nasilenia choroby w zależności od dawki MTX (w cm na skali VAS). Uwzględniono chorych, którzy wypełnili wszystkie skale

Table I. Assessment of well-being, pain intensity and disease activity in relation to the dose of methotrexate. Patients included were only those who filled out each scale presented

Dawka MTX	Samopoczucie	Nasilenie bólu	Nasilenie choroby
< 15 mg/tydz. (n = 12)	4,33	4,36	3,83
15 mg/tydz. (n = 23)	4,52	4	3,74
> 15 mg/tydz. (n = 5)	3,8	2,2	3,4

Celem leczenia jest właśnie remisja, w której chory nie ma dolegliwości. W tym czasie chory nie powinien przyjmować kortykosteroidów charakteryzujących się dużą odległą toksycznością. Nawet niewielka aktywność choroby powoduje progresję zmian stawowych i postępujące uszkodzenie narządów wewnętrznych [1, 11, 12].

Analiza ankiety wskazuje, że w praktyce nie są realizowane zarówno zalecenia EULAR, jak i polskie. Stosowane dawki MTX są małe i nie mogą przynieść poprawy. Zaskakujące jest ich zmniejszanie przez lekarzy rejonowych, mimo wyraźnych wskazówek w wypisach szpitalnych. Utrzymywanie się aktywnego procesu zapalnego przedłuża okres leczenia kortykosteroidami. Brak jest kierowania się w leczeniu stopniem nasilenia dolegliwości u chorych, dążenia do uzyskania remisji, co jest realnym celem w obecnych koncepcjach stosowania leków modyfikujących przebieg choroby. Co prawda, większość chorych wyraża zadowolenie z leczenia MTX, co może uspokajać lekarza prowadzącego, ale biorąc pod uwagę zgłaszane dolegliwości, należy sądzić, że było jeszcze gorzej. Wielu chorych nie czuje się usatysfakcjonowanych wyjaśnieniami lekarzy o charakterze ich choroby, należy przypuszczać, że nie wiedzą, iż nie powinni odczuwać dolegliwości.

Niewątpliwą wadą ankiety jest oparcie się jedynie na relacjach chorych, którzy w sposób naturalny obciążają wszystkimi nieprawidłowościami lekarzy. Mimo że ankieta została skonstruowana maksymalnie prosto, wypełnienie jej nie było trudne, a koperta była zaadresowana i opatrzona znaczkiem, odpowiedziała na nią tylko połowa chorych – pozostali, być może, nie są zainteresowani swoją chorobą. Wyniki są jednak w dużej mierze zbliżone do wyników ankiety przeprowadzonej przez Tłustochowicza i wsp. [3], którą wypełniali lekarze z referencyjnych ośrodków reumatologicznych. Autorzy ci wskazują, że lekarze są świadomi, iż celem leczenia RZS jest osiągnięcie remisji, nie wiedzą jednak, kiedy ona nastąpiła, a więc nie znają jej kryteriów. Nieświadomi są faktu, że także umiarkowana aktywność choroby wymaga modyfikacji leczenia, ponieważ prowadzi do inwalidztwa chorego. Stosowane dawki

MTX są niewystarczające, zbyt rzadko prowadzone jest leczenie skojarzone lekami podstawowymi, w wyniku czego u zdecydowanej większości chorych utrzymuje się aktywny proces chorobowy. Cała nadzieja lekarzy koncentruje się na lekach biologicznych, a oczekiwania dotyczące skuteczności tego leczenia są zdecydowanie większe niż możliwości wynikające z rezultatów kontrolowanych badań klinicznych, na których chcą polegać w codziennej praktyce.

Reasumując, należy uznać, że wyniki niniejszej pracy są zgodne z wnioskiem zawartym w poprzedniej pracy [3], że konieczne jest szersze rozpropagowanie celów i możliwości leczenia RZS, zawartych w zaleceniach diagnostyki i terapii opracowanych przez Zespół Ekspertów przy Konsultancie Krajowej [2]. Niezwykle istotne jest przekazanie choremu, że mimo choroby, może czuć się dobrze, a nieleczenie jej jest groźniejsze od ewentualnych działań niepożądanych stosowanych leków – dotyczy to zwłaszcza bardzo skutecznego i bezpiecznego MTX.

Piśmiennictwo

- Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedveld FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: Aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 31): S209-S210.
- Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 111-114.
- Tłustochowicz W, Filipowicz-Sosnowska A, Kucharz EJ i wsp. Postępowanie z chorym na reumatoidalne zapalenie stawów w codziennej praktyce specjalisty reumatologa – wyniki ogólnopolskiego badania ankietowego. *Reumatologia* 2008; 46: 330-339.
- Cannon GW, Reading JC, Ward JR, et al. Clinical and laboratory outcomes during the treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate. *Scand J Rheumatol* 1990, 19: 285-294.
- Willkens RF. Resolve: methotrexate is the drug of choice after NSAIDs in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 2: 76-80.

6. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeverbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994; 47: 25-50.
7. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Result of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-1461.
8. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1117-1125.
9. Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra J, Allaart C, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 2007; 166: 406-415.
10. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-269.
11. Fransen J, Creemers MC, van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1252-1255.
12. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-1874.