

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

International guidelines for the use of methotrexate in rheumatic diseases, particularly in rheumatoid arthritis

Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON

Słowa kluczowe: metotreksat, wytyczne, dawkowanie, wskazania, przeciwwskazania.

Key words: methotrexate, guidelines, dosage, indications, contraindications.

Streszczenie

W artykule przedstawiono międzynarodowe wytyczne stosowania metotreksatu (MTX) w chorobach reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Omówiono kwalifikowanie chorych do stosowania metotreksatu, dawkowanie leku, wskazania i przeciwwskazania do jego stosowania.

Summary

The article presents the international guidelines for the use of methotrexate in rheumatic diseases, particularly rheumatoid arthritis. It covers eligibility conditions for methotrexate, dosage, indications and contraindications for its use.

Wytyczna 1.

W fazie kwalifikacji do leczenia należy uwzględnić:

- kliniczną ocenę czynników ryzyka toksyczności metotreksatu (MTX) (w tym spożywanie alkoholu),
- edukację pacjenta w odniesieniu do planowanego leczenia,
- określenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT),
- stężenie albumin,
- stężenie kreatyniny we krwi,
- badanie morfologii z rozmazem,
- badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej wykonane w ostatnich 12 miesiącach,
- do rozważenia badania w kierunku HIV, HBs, HCV, stężenie glukozy, profil lipidów, test ciążyowy.

Uwaga: klirens kreatyniny < 79 ml/min zwiększa toksyczność płucną, hypoalbuminemia zwiększa toksyczność płucną i wątrobową oraz częstość trombotopenii.

Jako przeciwwskazania do stosowania MTX należy rozważyć:

- zaawansowaną chorobę nerek,
- choroby wątroby,
- leukopenię poniżej 3 tys./ μ l,
- trombocytopenię poniżej 100 tys./ μ l,
- wiek powyżej 70 lat,
- nowotwór złośliwy,
- ciążę lub niepewną skuteczność antykoncepcji,
- alkoholizm lub narkomanię w wywiadzie,
- ostre i przewlekłe infekcje,
- choroby płuc – wg *American College of Rheumatology* (ACR) istotne klinicznie zapalenie płuc związane z reu-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 810 48 04, e-mail: tustochowicz@o2.pl

matoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub śródmiąższowa choroba płuc o nieznanym przyczynie [2].

Wytyczna 2.

Dawka początkowa MTX *p.o.* 10–15 mg/tydzień powinna być zwiększana o 5 mg co 2–4 tygodnie do dawki docelowej 20–30 mg/tydzień – w zależności od odpowiedzi klinicznej i osobniczej tolerancji.

Formę pozajelitową należy rozważyć w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi klinicznej lub nietolerancji MTX w formie doustnej.

Wytyczna 3.

Rekomendowana jest suplementacja kwasem foliowym *p.o.* w dawce co najmniej 5 mg/tydzień.

Wytyczna 4.

Kontrolne badania krwi (aktywność ALAT, z AspAT lub bez niej, stężenie kreatyniny, morfologia krwi z rozmazem) po rozpoczęciu leczenia należy wykonywać co 1–1,5 miesiąca aż do czasu osiągnięcia dawki docelowej, następnie co 1–3 miesiące. Wówczas należy też oceniać klinicznie działania niepożądane.

Wytyczna 5.

Terapię MTX należy przerwać w przypadku, gdy aktywność AspAT lub ALAT trzykrotnie przekracza normę. Powrót do leczenia niższą dawką MTX jest możliwy po normalizacji aktywności enzymów.

Jeśli aktywność AspAT lub ALAT jest przewlekłe zwiększona, ale nie przekracza trzykrotnie normy, należy zmodyfikować dawkę MTX.

W przypadku utrzymywania się podwyższonych 3 razy powyżej normy wartości AspAT/ALAT, pomimo przerwania leczenia, należy rozszerzyć proces diagnostyczny, ale inny niż biopsja wątroby.

Wytyczna 6.

Profil bezpieczeństwa:

- MTX cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w terapii przewlekłej – najczęstsze działania niepożądane to nietolerancja pokarmowa i zwiększenie aktywności aminotransferaz przy niskim ryzyku progresywnego włóknienia i marskości wątroby,
- chorzy leczeni MTX odznaczają się niższym wskaźnikiem umieralności, także z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego,

- przewlekła terapia MTX nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji, łącznie z półpaścem.

Wytyczna 7.

U chorych dotychczas nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) zalecany jest MTX w monoterapii, z glikokortykosteroidami (GKS) lub bez nich.

W przypadku nieskuteczności monoterapii MTX można zastosować leczenie skojarzone z innymi LMPCh, z GKS lub bez nich.

Wytyczna 8.

Metotreksat jako środek umożliwiający redukcję dawki przyjmowanych GKS jest zalecany w przypadku:

- olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic,
- polimialgii reumatycznej,
- może być rozważany w leczeniu toczenia układowego i zapalenia skórno-mięśniowego (młodzieńczego).

Wytyczna 9.

Metotreksat może być stosowany bezpiecznie w okresie okołoperacyjnym w przypadku zabiegów ortopedycznych, ponieważ nie upośledza gojenia się rany, a zmniejsza liczbę zaostrzeń choroby.

Wytyczna 10.

Terapię MTX należy przerwać na co najmniej 3 miesiące przed planowanym poczęciem, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

Metotreksat jest przeciwwskazany w okresie ciąży i w czasie karmienia piersią.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Saag K, Teng G, Patkar N, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.