

Podskórne iniekcje metotreksatu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Subcutaneous methotrexate injection in the treatment of rheumatoid arthritis

Jerzy Świerkot

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

Słowa kluczowe: metotreksat, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: methotrexate, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Metotreksat (MTX) jest lekiem najczęściej stosowanym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). MTX podaje się głównie doustnie. Zazwyczaj jest dobrze tolerowany, ale niektóre działania niepożądane (m.in. ze strony przewodu pokarmowego) mogą prowadzić do zaprzestania jego podawania. Podczas doustnego stosowania MTX wykazano mniejszą biodostępność niż przy stosowaniu podskórnym, która była porównywalna ze stosowaniem domięśniowym. U niektórych chorych, u których nie uzyskano zadowalającej poprawy lub MTX doustny był źle tolerowany, można uzyskać zmniejszenie aktywności choroby po zmianie na podawanie podskórne. Iniekcje podskórne są jedyną formą podawania pozajelitowego, która może być łatwo stosowana w domu chorego.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną, w przebiegu której dochodzi przede wszystkim do niszczenia tkanek stawowych oraz zniekształceń i upośledzenia czynności stawów. Na podstawie dostępnych danych statystycznych szacuje się, że w Polsce ok. 380 tys. osób choruje na RZS.

Obecnie wiadomo, że bardzo istotne jest szybkie postawienie prawidłowej diagnozy i rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), z których najczęściej jest stosowany metotreksat (MTX). W razie nieuzyskania zadowalających rezulta-

Summary

Methotrexate (MTX) is the most frequently used drug in the treatment of rheumatoid arthritis. Oral administration has long been the standard way of administration. Generally it is well tolerated adverse some side effects (gastrointestinal) may lead to discontinuation of therapy. A significant lower bioavailability could be observed when MTX was administered orally while the bioavailability after subcutaneous application was similar to the intramuscular treatment.

In some patients who did not tolerate or showed no significant clinical improvement under oral MTX, suppression of disease activity could be seen after switching to subcutaneous MTX. The subcutaneous injection is the only parenteral form which can easily be administered at home.

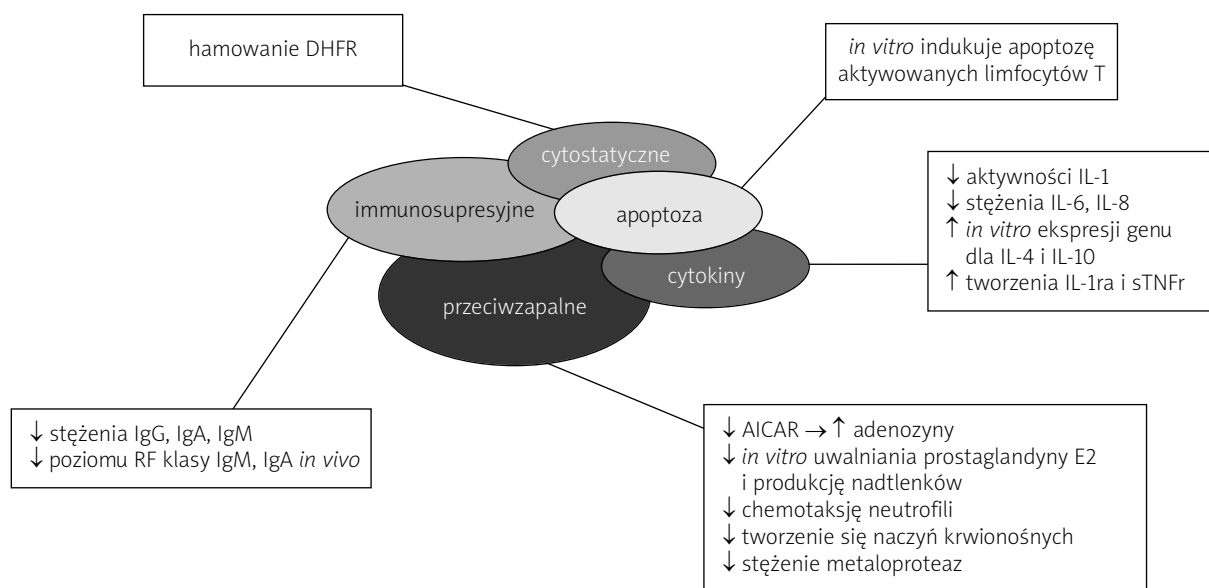
tów mogą być wprowadzane kolejne leki modyfikujące w monoterapii lub terapiach kombinowanych albo leki biologiczne.

Rola MTX w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Metotreksat (kwas deoksy-4-amino N-metylopterolilglutaminowy) jest pochodną aminopteryny, powstałą przez przyłączenie grupy metylowej do azotu w pierścieniu pterydynowym w pozycji dziesiątej. Związek ten jest antymetabolitem i analogiem strukturalnym

Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Świerkot, ul. Wrocławska 36A, 55-012 Żerniki Wrocławskie, tel. +48 71 734 33 30, e-mail: jurekswierkot0@poczta.onet.pl



Ryc. 1. Mechanizm działania MTX w RZS.

Fig. 1. Mechanism of MTX action in rheumatoid arthritis (RA).

kwasy foliowe. W 1951 r. Gubner i wsp. zastosowali MTX początkowo w leczeniu łuszczycy, a następnie RZS. W latach 80., a zwłaszcza 90. ubiegłego stulecia coraz częściej zaczęto stosować MTX w leczeniu RZS (w USA był on zarejestrowany w 1988 r. przez FDA do leczenia RZS). Mechanizm działania MTX w leczeniu RZS nie jest do końca poznany (ryc. 1). Wciąż prowadzone są prace, które mają odpowiedzieć na pytanie, czy chodzi głównie o działanie immunosupresyjne, immunomodulacyjne, cytotatyczne czy przeciwwzpalne. Obecnie nadal uważa się, że działanie immunosupresyjne w mniejszym stopniu przyczynia się do skuteczności leczenia metotreksatem niż działanie przeciwwzpalne [1, 2].

Wielu badaczy stara się odpowiedzieć na pytanie, który ze znanych leków modyfikujących przebieg choroby ma najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności. Felson i wsp. w 1990 i 1992 r. przedstawili metaanalizę dokonaną na podstawie licznych prac, która obejmowała 3957 pacjentów. Wykazali co najmniej taką samą skuteczność MTX jak soli złota, sulfasalazyny i penicylaminy przy małej liczbie poważnych działań niepożądanych [3, 4]. Furst analizował skuteczność i toksyczność 7 leków modyfikujących. Biorąc pod uwagę skuteczność leczenia, uzyskał on następujące wyniki:

MTX = sole złota \geq penicylamina = azatiopryna \geq hydroksychlorochina = sulfasalazyna = auranofin.

Pod względem działań niepożądanych kolejność była następująca:

hydroksychlorochina = azatiopryna = MTX \leq auranofin = sulfasalazyna \leq D-penicylamina \leq sole złota [5].

W czasie przeprowadzania powyższych metaanaliz nie był jeszcze stosowany leflunomid. Biorąc pod uwagę różne wyniki badań, należy stwierdzić, że leflunomid wykazuje podobną skuteczność i liczbę działań niepożądanych do MTX oraz może stanowić alternatywę dla chorych, którzy źle tolerują lub mają przeciwwskazania do terapii MTX [6, 7].

Mimo nie do końca poznanej etiologii RZS, obecnie nie ulega wątpliwości, że należy wcześniej wprowadzać do leczenia leki modyfikujące przebieg choroby w celu zapobiegania lub spowolnienia nieodwracalnych destrukcji stawów. Należy zwrócić uwagę na przewlekły charakter schorzenia i konieczność długotrwałej obserwacji pacjentów stosujących określoną terapię. Stwierdzenie poprawy jedynie w okresie 16–24 tyg. nie umożliwi precyzyjnej oceny stosunku skuteczność/toksyczność dla poszczególnych leków. Według różnych autorów, po 2 latach kontynuuje leczenie MTX 55–81,8%, po 5 latach 46–62%, a po 10 latach ok. 30% chorych [8, 9]. Możliwość długotrwałej terapii MTX wykazano także w badaniu Radius (RA DMARD Intervention/Utilization Study). Po 6 mies. 91% chorych przyjmowało nadal MTX, 79% leflunomid, 84% hydroksychlorochinę i 75% sulfasalazynę [10].

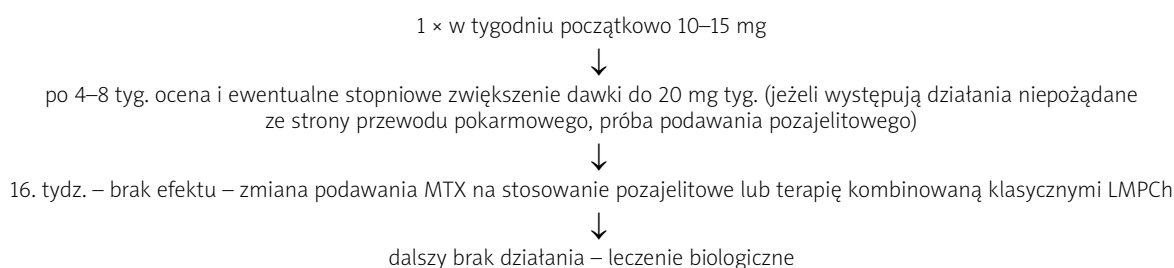
Podstawowe korzyści wynikające z terapii MTX i praktyczne aspekty jego stosowania przedstawiono w tab. I i II. Większość reumatologów rozpoczyna terapię od dawki 10–15 mg tygodniowo, zwiększając ją w razie potrzeby do 25 mg. Proponowany schemat dawkowania MTX przedstawiono na ryc. 2. MTX jest stosowany najczęściej w postaci tabletek doustnych

Tabela I. Praktyczne uwagi dotyczące terapii MTX
Table I. Practical information about treatment with MTX

Praktyczne uwagi dotyczące terapii MTX	
suplementacja kwasem foliowym	<ul style="list-style-type: none"> • 5–15 mg/tydz. (w zależności od dawki MTX) najlepiej nie wcześniej niż 24 godz. po MTX • redukuje nudności, owrzodzenia błon śluzowych, zmniejsza poziom homocysteiny
łącznie z innymi lekami	<ul style="list-style-type: none"> • nie – probenecyd (hamuje sekrecję cewkową) • trimetoprim-sulfametoksazol (hamuje sekrecję cewkową, wypiera z połączeń z białkami)
postępowanie w okresie okotooperacyjnym	nie ma konieczności odstawiania MTX w okresie okotooperacyjnym
kontrola w trakcie terapii MTX	<p>przed pierwszym podaniem kontrola:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologii, • stężenia kreatyniny, • aminotransferazy asparaginowej (AspAT), • aminotransferazy alaninowej (AlAT), • fosfatazy alkalicznej (FA), • albumin, • badania serologiczne w kierunku wirusowych zapaleń wątroby typu B i C • zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, <p>następnie kontrola badań laboratoryjnych w odstępach 4–8-tygodniowych (morfologii, stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, albumin)</p>
alkohol	zakaz spożywania, nasilenie hepatotoksyczności
ciąża i okres karmienia	zakaz stosowania MTX, działanie teratogenne, co najmniej na 3 mies. przed planowaną ciążą należy odstawić MTX (kobiety i mężczyźni)

Tabela II. Korzyści leczenia MTX
Table II. Advantages during treatment with MTX

• największy odsetek pacjentów kontynuuje długotrwale terapię spośród klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh)
• relatywnie krótki czas oczekiwania na skuteczność działania (4–8 tyg.)
• dawkowanie 7,5–20 mg bez istotnego zwiększenia częstości działań niepożądanych
• relatywnie niskie koszty terapii
• może być stosowany w terapiach kombinowanych
• najlepszy stosunek skuteczność/toksyczność spośród klasycznych LMPCh



Ryc. 2. Proponowany schemat dawkowania MTX w leczeniu RZS.
Fig. 2. Schematic treatment with MTX in RA.

w jednorazowej dawce raz w tygodniu. Jeżeli występują objawy dyspeptyczne, dawkę można podzielić na 2 lub maksymalnie 3 części i podawać je w odstępach 12-godzinnych lub stosować MTX pozajelitowo.

Niestety, MTX mimo uzyskiwanego pozytywnego działania terapeutycznego u znacznej grupy pacjentów nie jest lekiem, który umożliwi w pełni opanowanie RZS. Celem terapii RZS jest nie tylko łagodzenie objawów choroby (bólów i obrzęków stawów, zmęczenia), ale także zapobieganie destrukcjom stawów, poprawa długości i jakości życia, a także uzyskanie remisji choroby. W pracy Genovese i wsp., oceniającej 217 chorych z wczesnym aktywnym RZS, po 2 latach obserwacji poprawę spełniającą kryteria ACR 20 (20-procentowa poprawa wg *American College of Rheumatology*) wykazało 59%, ACR 50 – 42%, a ACR 70 tylko 24% chorych [11]. Próbuje się w związku z tym optymalizować leczenie przez stosowanie terapii kombinowanych oraz dołączanie leków biologicznych. Najlepiej, jeżeli leki stosowane w terapii skojarzonej charakteryzują się odmiennym, ale uzupełniającym się mechanizmem działania, brakiem szkodliwych interakcji farmakokinetycznych, potencjalizują efekty kliniczne i nie wpływają na zwiększenie liczby działań niepożądanych. Początkowe wyniki porównujące terapie kombinowane i monoterapię MTX nie były zachęcające [12]. Dopiero dalsze badania pozwoliły na określenie, które kombinacje leków mogą być skuteczne, a stosowanie których połączeń nie ma sensu (tab. III).

Tabela III. Zalecane i niezalecane terapie kombinowane z zastosowaniem MTX

Table III. *Combination therapy with MTX*

Terapie kombinowane	
zalecane	niezalecane
MTX + cyklosporyna	MTX + sole złota
MTX + hydroksychlorochina	MTX + azatiopryna
MTX + sulfasalazyna + hydroksychlorochina	
MTX + sulfasalazyna + prednizolon	
MTX + sulfasalazyna (różna ocena w poszczególnych pracach)	
MTX + leflunomid	
MTX + infliksymab	
MTX + etanercept	
MTX + adalimumab	
MTX + rytuksymab	
MTX + abatacept	

Niestety, czasami politerapia, mimo lepszej skuteczności, doprowadza do częstszych działań niepożądanych. Leczenie skojarzone powinno być stosowane w agresywnych postaciach RZS, niereagujących na monoterapię.

Kolejny postęp w leczeniu RZS nastąpił po wprowadzeniu do terapii leków biologicznych pod koniec lat 90. ubiegłego wieku. Ich skuteczność była porównywana do MTX, gdyż uważany jest on nadal za „złoty standard” w terapii RZS. Leki biologiczne stosuje się u chorych nieodpowiadających na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi. Mimo zachęcających wyników stosowania leków biologicznych, nadal muszą być prowadzone długoterminowe obserwacje oceniające bezpieczeństwo tego typu terapii. Ponadto trzeba zdawać sobie sprawę z bardzo wysokich kosztów takiego leczenia, mimo że w ich ocenie uwzględnia się nie tylko koszt samego leku, lecz także potencjalne korzyści wynikające z zatrzymania postępu choroby i zahamowania inwalidztwa. O znaczeniu MTX świadczy także fakt, że mimo wprowadzenia do leczenia leków biologicznych, są one najczęściej stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX.

Rola metotreksatu stosowanego parenteralnie

Jednym ze sposobów zwiększenia skuteczności leczenia i zmniejszenia częstości działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego jest parenteralne podawanie metotreksatu. Na podstawie wyników swojej pracy Bingham zasugerował, że przed zastosowaniem leków biologicznych należy zmienić podawanie doustne MTX na pozajelitowe [13]. U 33 chorych z aktywnym RZS, mimo doustnego stosowania MTX w dawkach $\geq 17,5$ mg tygodniowo, zmiana na postać pozajelitową pozwoliła na zmniejszenie aktywności choroby i redukcję stosowanych glikokortykosteroidów.

Różnice w biodostępności

Potencjalne korzyści z pozajelitowego stosowania MTX mogą wynikać m.in. z różnicy w biodostępności. Po przyjęciu doustnym MTX jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym. Jeżeli jest stosowany w niskich dawkach, to biodostępność wynosi ok. 70%, ale możliwe są różnice między poszczególnymi pacjentami (20–80%). Szczyt stężenia w surowicy jest osiągany po ok. 30–120 min od podania doustnego i po 30–60 min od iniekcji domięśniowej i podskórnej [14]. Lepszą i bardziej powtarzalną biodostępność po stosowaniu parenteralnym wykazano w kilku badaniach klinicznych.

Jundt i wsp. [15] zakwalifikowali 12 chorych na RZS do badania porównującego biodostępność tabletek doustnych, iniekcji podskórnych i domięśniowych małych dawek metotreksatu (7,5–17,5 mg). Pacjenci ci mieli seryj-

nie oznaczane stężenia MTX w ciągu 24 godz. od przyjęcia tygodniowej dawki leku. Pole pod krzywą (AUC) każdego leku było porównywane z polem pod krzywą po podaniu domięśniowym. Dodatkowo 6 chorych było leczonych MTX podawanym podskórnie i także u nich porównywano AUC z AUC chorych stosujących MTX domięśniowo. Obserwowano istotnie mniejszą biodostępność po podaniu doustnym (średnio 85%) niż biodostępność po stosowaniu podskórnym (średnio 97%). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w biodostępności podczas podawania podskórnego i domięśniowego. Podobne wyniki uzyskali Kabisch i wsp., którzy analizowali biodostępność u 174 chorych otrzymujących 15 mg MTX (średnio 75% biodostępności podczas stosowania doustnego i 94% podczas stosowania podskórnego). Co bardzo ważne, istniała różna biodostępność u poszczególnych chorych, zwłaszcza przy podawaniu doustnym, wahająca się od 15 do 123%. Różnice te były mniejsze w przypadku podawania podskórnego (67–160%) [16]. Celem pracy Hoekstry i wsp. [17] było porównanie AUC podczas podskórnego i doustnego podawania MTX w dawkach ≥ 25 mg. Oceniali oni biodostępność u 15 chorych w okresie stosowania stabilnej dawki MTX (25–40 mg/tydz.) – doustnego lub podskórnego. AUC podczas stosowania doustnego wynosiło średnio 64%, AUC po stosowaniu podskórnym wahało się od 21 do 96%. Ponadto AUC przy podawaniu doustnym nie korelowało z dawką MTX, a taką korelację wykazano przy stosowaniu podskórnym.

Skuteczność i bezpieczeństwo pozajelitowego stosowania MTX

Robbins i wsp. [18] oceniali w retrospektywnym badaniu skuteczność i tolerancję MTX u chorych na RZS i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Wykazali oni porównywalną skuteczność po doustnym, podskórnym i domięśniowym stosowaniu MTX. Podawanie pozajelitowe było jednakże lepiej tolerowane i mniej było działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Chorym, którzy nie tolerowali leczenia doustnego lub nie wykazywali istotnej poprawy klinicznej, zmieniano podawanie doustne MTX na podskórne lub domięśniowe, uzyskując u części z nich zmniejszenie aktywności choroby.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo podskórne podawania MTX w porównaniu z podawaniem doustnym była oceniana przez Brauna i wsp. w kontrolowanym, wieloośrodkowym randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą [19]. Do badania zakwalifikowano 384 pacjentów z aktywnym RZS (*Disease Activity Score* – DAS 28 ≥ 4). Przez 16 tyg. pacjenci stosowali MTX podskórnie lub doustnie w dawce 15 mg/tydz. W 16. tyg. oceniano skuteczność terapii; u chorych, którzy nie osiągnęli poprawy ACR 20, dokonano zmiany

podawania doustnego na podskórne, a chorym, którzy otrzymywali lek podskórny, zwiększono dawkę do 20 mg/tydzień. ACR 20 w 24. tyg. leczenia uzyskało 78% chorych stosujących podskórnie MTX i 67% – doustnie ($p=0,02$). U większego odsetka chorych otrzymujących podskórny MTX stwierdzono też poprawę ACR 50 (63%/55%), ACR 70 (43%/31%) i ACR 90 (15%/11%). Oceniając wyniki leczenia wg kryteriów EULAR, stwierdzono, że lepsza odpowiedź wystąpiła po podskórnym podawaniu MTX, a także u większego odsetka chorych uzyskano remisję (34%/24%, $p<0,05$). Interesujące były również wyniki osiągnięte po zmianie terapii w grupie 30 chorych stosujących MTX doustnie i 22 chorych stosujących MTX podskórnie, którzy w 16. tyg. nie uzyskali poprawy ACR 20; 30% pacjentów, którzy nie osiągnęli w 16. tyg. poprawy ACR 20, uzyskało ją po zmianie sposobu podawania leku na podskórny, a 7% z nich uzyskało poprawę ACR 50. Zwiększenie dawki MTX podawanego podskórnie z 15 na 20 mg pozwoliło u 23% chorych uzyskać poprawę ACR 20 i u 9% ACR 50. W tym badaniu łączna częstość działań niepożądanych podczas podskórnego i doustnego stosowania MTX była podobna w obu grupach.

W dużym badaniu obserwacyjnym obejmującym 202 chorych Brandt i wsp. udokumentowali bezpieczeństwo i skuteczność leczenia MTX podawanego pozajelitowo przez 6 mies. [20]. Wykazali ponadto korzyści płynące z pozajelitowego podania 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 średnio o 30%. W tym badaniu wykazano także zmniejszenie częstości występowania nudności z 29 do 3% po zmianie sposobu podawania MTX. Także 70% chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, którzy podczas doustnego stosowania metotreksatu nie uzyskali zadowalającej odpowiedzi lub u których występowały działania niepożądane, osiągnęło poprawę po podskórnym podaniu metotreksatu [21]. U dzieci poniżej 16. roku życia z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów zalecaną dawką jest 10–15 mg/m² p.c. lub 0,3–0,6 mg/kg m.c. tygodniowo. W razie niezadowalającej skuteczności leczenia dawka może być zwiększona do 20 mg/m² p.c./tydzień. Ramanan i wsp. ze względu na różnice w biodostępności zalecają zmianę MTX doustnego na stosowanie podskórne, jeżeli dawka MTX podawanego doustnie miałyby być większa niż 15 mg/m²p.c./tydz. [22].

Oceniając znaczenie danego leku, bierze się zawsze pod uwagę skuteczność terapii oraz potencjalne działania niepożądane. Obserwowany przez różnych autorów odsetek wszystkich działań niepożądanych podczas długotrwałej terapii małymi dawkami MTX waha się

Tabela IV. Działania niepożądane podczas terapii MTX chorych z RZS i sposoby ich minimalizacji
Table IV. Adverse events during therapy with methotrexate and the advice to avoid them

Rodzaj działania niepożądanego	Częstość (%)	Zapobieganie
gastroenterologiczne	10–70	<ul style="list-style-type: none"> • suplementacja kwasu foliowego, dzielenie dawki na 2–3 części przyjmowane co 12 godz. • zmniejszenie dawki MTX • podawanie parenteralne
hepatotoksyczne	15–70	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie dawki MTX • suplementacja kwasu foliowego • monitorowanie wg zaleceń ACR • unikanie innych produktów hepatotoksycznych • zakaz spożywania alkoholu • zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu
skórne	5–10	<ul style="list-style-type: none"> • suplementacja kwasu foliowego • zmniejszenie dawki MTX
śródmiażdżowe zapalenia płuc	2,5–7,5	<ul style="list-style-type: none"> • RTG klatki piersiowej raz/rok* • okresowo spirometria**
hematologiczne	5–25	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola MCV, kreatyniny (początkowo po 4 tyg., potem co 8 tyg.) • suplementacja kwasu foliowego • zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu
nefrotoksyczne	kazuistyka	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola stężenia kreatyniny co 8–12 tyg.**
zakażenia	17/1000 chorych/rok	<ul style="list-style-type: none"> • szczepienia przeciw grypie i pneumokokom
rakotwórczość	nie do końca udowodnione, głównie chłoniaki	
zaburzenia w OUN	1–30	<ul style="list-style-type: none"> • aminofilina?
guzki pometotreksatowe	8–11	<ul style="list-style-type: none"> • kolchicina, hydroksychlorochina
reakcja po podaniu leku	1–10	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja dawki • zmiana podawania z parenteralnego na doustne • podzielenie dawki na dwie części

*u chorych ze schorzeniami układu oddechowego (zalecenie nieakceptowane przez wszystkich)

**nieakceptowane przez wszystkich

od 37 do 96%. Najczęściej pojawiają się one już w ciągu pierwszych 6 mies. terapii. W ciągu pierwszego roku terapii ok. 20–30% pacjentów zaprzestaje leczenia. Działania niepożądane stwierdzone podczas terapii MTX u chorych na RZS i sposoby ich minimalizacji przedstawiono w tab. IV. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania MTX są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Pojawiają się one u 10–70% pacjentów w ciągu pierwszych 2 lat leczenia. Hoekstra i wsp. [23] w 48-tygodniowym badaniu 411 chorych wykazali, że najczęstszymi przyczynami zaprzestania terapii MTX były gastroenterologiczne i hepatologiczne działania niepożądane. Częściej występowały one u osób otyłych, niestosujących suplementacji kwasu foliowego, u kobiet

i chorych, u których już wcześniej występowały działania niepożądane z przewodu pokarmowego.

Duża rozbieżność w częstości objawów niepożądanych wynika z różnych kryteriów przyjętych przez różnych autorów oraz często z nieprecyzyjnie określanych dolegliwości, które mogą być wynikiem działania wielu innych czynników, niezależnie od stosowanego MTX. Tak częste występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego tłumaczy się niekorzystnym wpływem MTX na szybko dzielące się komórki błony śluzowej. Wykazano, że stężenia MTX w osoczu, potrzebne do zahamowania syntezy DNA w poszczególnych komórkach są różne (10 nmol dla szpiku kostnego i 5 nmol dla śródbłonka przewodu pokarmowego). Tym

tłumaczy się zdecydowanie częstsze działania niepożądane związane z uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego niż działanie mielosupresyjne w trakcie leczenia małymi dawkami MTX [24]. Najczęściej obserwuje się nudności, dolegliwości dyspeptyczne, zmniejszenie łaknienia, rzadziej biegunki i wymioty. Zazwyczaj nudności lub wymioty pojawiają się 1–8 godz. po przyjęciu MTX i ustępują po kilku godzinach, czasami trwają do 2 dni. Istnieją pojedyncze doniesienia o owrzodzeniach błony śluzowej żołądka i dwunastnicy w trakcie terapii MTX, ale z uwagi na stosowane jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) trudno mówić o pewnej roli MTX w wywołaniu tych działań niepożądanych. Najczęściej dolegliwości te zmniejszają się po redukcji dawki, stosowaniu leku w odstępach 8–12 godz. lub podawaniu kwasu foliowego. Zmniejszenie nudności często następuje po zastosowaniu ondansetronu. Dobre efekty uzyskuje się także, zmieniając sposób podawania MTX na parenteralny (podskórny, domięśniowy). Nie należy zbyt szybko odstawiać MTX z uwagi na niespecyficzne dolegliwości z przewodu pokarmowego. U wielu chorych występują one niezależnie od stosowanego leczenia, mogą wynikać ze stosowania innych leków, głównie NLPZ. Tego typu dolegliwości stwierdza się nawet u 25% pacjentów przyjmujących *placebo* (w grupie leczonej MTX u 42%).

W ostatnich latach trwają prace nad znalezieniem markerów, które już przed rozpoczęciem terapii będą wskazywały, czy u konkretnego chorego MTX będzie skuteczny i jego stosowanie nie będzie wiązało się z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Jednym z kierunków badań są predyspozycje genetyczne. Mechanizmem działania MTX jest m.in. hamowanie metabolizmu folianów poprzez blokowanie reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR). MTHFR katalizuje konwersję 5,10-metylotetrahydrofolianu do 5-metylotetrahydrofolianu, będącego głównym donorem reszt metylowych niezbędnych do przemiany homocysteiny w metioninę. Opisano kilka polimorfizmów MTHFR [25]. Najbardziej znaną mutacją genu *MTHFR* jest mutacja punktowa C677T, która prowadzi do zastąpienia alaniny przez walinę w cząsteczce enzymu i tym samym do zmniejszenia aktywności *MTHFR* (u homozygot 677TT nawet o 70%) [26]. Może to skutkować wystąpieniem hiperhomocysteinemii. W kilku dotychczas przedstawionych pracach związek polimorfizmu C677T u chorych na RZS leczonych MTX nie był jednoznaczny – w dwóch wiązało się ze zwiększeniem liczby działań niepożądanych, w jednym nie miał wpływu. Wykazano zwiększoną częstość występowania neutropenii u chorych na RZS leczonych MTX z polimorfizmem 677TT, a Ede i wsp. wykazali zwiększoną hepatotoksyczność [27, 28]. Jeżeli potwierdzi się rola polimorfizmu genów, to chorzy z określonym typem polimorfizmu wymagali-

by częstszej kontroli reumatologicznej oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Podsumowanie

Mimo możliwości wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii MTX bardzo istotne są wyniki prac oceniających wpływ stosowania tego leku na długość życia chorych na RZS. Dzięki wieloletniej obserwacji dużej grupy chorych na RZS wykazano mniejszą śmiertelność wśród osób leczonych MTX. Wiązało się to ze zmniejszeniem aktywności choroby i redukcją zgonów z powodów kardiologicznych [29, 30]. Wyniki potwierdzające zmniejszenie częstości chorób układu krążenia potwierdzili także Prodanowich i wsp. Najlepsze wyniki uzyskali chorzy, którzy stosowali suplementację kwasu foliowego [31]. Krause i wsp. [32] wykazali u chorych z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie zareagowali na leczenie MTX, ponad 4-krotnie większą śmiertelność niż w ogólnej populacji, a u chorych, którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie, stwierdzono jedynie nieznacznie zwiększoną śmiertelność.

Należy jednak zdawać sobie sprawę, że MTX, nawet podawany pozajelitowo, nie jest lekiem idealnym i nie spełnia wszystkich zadań, jakie stawia się przed terapią optymalną:

- łagodzenie objawów choroby: bólu, obrzęków stawów, zmęczenia – tak,
- zapobieganie destrukcjom stawowym – tylko spowolnienie,
- poprawa długości i jakości życia – tak,
- uzyskanie trwałej remisji choroby – rzadko.

Dlatego niezbędne są dalsze badania, które obejmują m.in.:

- optymalizację terapii MTX u chorych na RZS poprzez różne sposoby podawania leku,
- określenie optymalnego czasu i rodzaju terapii kombinowanej,
- stosowanie MTX w niezróżnicowanym zapaleniu wielostawowym,
- określenie wpływu polimorfizmu genów m.in. reduktazy metylenotetrahydrofolianowej na skuteczność leczenia i występowanie działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Segal R, Yaron M, Tartakovsky B. Methotrexate: Mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 190-199.
2. Cronstein BN. The mechanism of action of Methotrexate. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 739-755
3. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-1461.
4. 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.
5. Furst DE. Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs* 1990; 39: 19-37.
 6. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-2550.
 7. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 944-951.
 8. Świerkot J, Szechiński J, Wiland P. Pięcioletnia ocena kliniczna skuteczności leczenia metotreksatem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 103: 5-6, 267-275.
 9. 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.
 10. 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-TreatmentII. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, Orlando, Florida. Abstract S1708.
 11. 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.
 12. Paulus HE. Protocol development for combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23 (suppl 1): 19-25
 13. Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1009-1010.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Kabisch S, Weigand T, Plischke H, Menninger H. Bioavailability of methotrexate (MTX) following different routes of application. *Akt Rheumatol* 2004; 29: 197-200.
 17. 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.
 18. Robbins L, et al. Methotrexate use in rheumatic diseases: comparison of efficacy and tolerance of oral, intramuscular and subcutaneous methods of administration. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 230.
 19. 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.
 20. Brandt A. Results of an observational study with parenteral MTX. Medac GmbH Germany 2004.
 21. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who failed oral methotrexate. *J Rheumatol* 2004; 31: 179-182.
 22. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 197-200.
 23. 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.
 24. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1370-1382.
 25. Kim YL. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pharmacogenetics: a new role of single nucleotide polymorphisms in the folate metabolic pathway in human health and disease. *Nutr Rev* 2005; 63: 398-407.
 26. Chiżyński K. Hiperhomocysteinemia – ważny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol Przegl Kardiol* 2002; 4: 103-108.
 27. Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A, et al. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1227-1231.
 28. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2525-2530.
 29. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-1177.
 30. Singer RB. Mortality in rheumatoid arthritis patients treated with or without methotrexate. *J Insur Med* 2003; 35: 144-149.
 31. Prodanowich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262-267.
 32. Krause D, Schleusser B, Herborn G, et al. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 14-21.