



Metotreksat i inne leki modyfikujące przebieg choroby – skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Podstawowe leki stosowane w leczeniu zapalnych chorób reumatycznych swoją skuteczność osiągają dopiero co najmniej po 1 miesiącu stosowania. Dlatego też w tym okresie, aby zmniejszyć dolegliwości choroby zanim zaczną leki modyfikujące przebieg choroby stosuje się leki „pomostowe”. Są to zazwyczaj glikokortykosteroidy (pot. sterydy).

Aby osiągnąć skuteczność leczenia konieczna jest współpraca lekarz-pacjent. Nawet najbardziej skuteczne leki nie zadziałają, jeżeli pacjent nie będzie ich zażywał albo zażywał inaczej niż było to ustalone z lekarzem. Jeżeli natomiast lekarz przy stosowaniu w leczeniu tych leków nie będzie prowadził kontroli bezpieczeństwa stosowania (badania kontrolne) narazi pacjenta na niebezpieczeństwo wystąpienia skutków ubocznych działania leku.

Rozpoznanie choroby przewlekłej oznacza, że choroba ta na obecnym poziomie medycyny nie jest uleczalna, ale przez właściwe stosowanie leków i zachowań można ograniczyć jej postęp. Nadzieją są prowadzone badania w zakresie terapii genowej.

Co to są leki modyfikujące przebieg choroby (Impch, ang. DMARD)? Są to leki, które mają modyfikować, a więc zmieniać przebieg choroby, ograniczyć destrukcją stawów i stan zapalny. W chwili obecnej medycyna posiada narzędzia, aby wcześniej rozpoznać chorobę zapalną stawów: usg, rezonans, badania laboratoryjne. Niestety wśród lekarzy nie-reumatologów pokutuje wykonywanie zdjęć rentgenowskich bolesnych i obrzękniętych stawów, które w początkowym okresie choroby nie dają zmian widocznych na zdjęciach, a stan zapalny się toczy.

Zadaniem leczenia jest nie dopuszczenie do dalszego rozwoju choroby i opanowanie stanu zapalnego, który ma wpływ na cały organizm – stałe zmęczenie, utrata wagi ciała, niedokrwistość, zaatakowanie organów wewnętrznych. Dlatego nie można lekceważyć zapalnych chorób reumatycznych.

Dawniej reumatolog miał do dyspozycji leki niebiologiczne, czyli substancje chemiczne, które trafiły do reumatologii z innych dziedzin medycyny m. in. z gastrologii i onkologii. Okazało się, że cytostatyki stosowane w onkologii sprawdzają się w reumatologii ponieważ hamują zapalenie. Przykładem takiego leku jest metotreksat.

Klasycznymi (niebiologicznymi) lekami modyfikującymi przebieg choroby są:

- metotreksat (np. Trexan, Metex)
- sulfasalazyna
- leflunomid (np. Arava) – jedyny Impch stworzony specjalnie dla reumatologii
- azatiopiryna (np. Imuran)
- cyklofosfamid (np. Endoxan)
- chlorochina (np. Arechina) i hydroksychlorochina (np. Plaquenil) – leki antymalaryczne, ich stosowanie wymaga kontroli okulistycznej
- cyklosporyna (np. Equoral, Neoral)
- sole złota (np. stosowany m. in. w Czechach Tauredon) – w Polsce niedostępne, u części chorych przynosiły dobry skutek, ale miały działania uboczne w postaci zaburzeń pracy nerek i szpiku.

Najczęściej stosowanym lekiem jest metotreksat. W celu zwiększenia działania terapeutycznego zamiast monoterapii stosuje się leczenie 2 lekami z tej grupy – np. metotreksat z chlorochiną.

Czytając ulotki leków, należy pamiętać, że są one przygotowane do wszystkich wskazań, w jakich się je stosuje. Nie należy lekceważyć działań ubocznych wymienionych w ulotce, ale trzeba pamiętać, że w reumatologii leki te są stosowane zazwyczaj w mniejszych dawkach i z innych powodów. W reumatologii lek ma za zadania zahamować postęp choroby, a w onkologii zniszczyć komórki nowotworowe.

Obecnie stosowane są również biologiczne Impch. I także te leki trafiły do reumatologii z innych dziedzin medycyny. Obecnie są one stosowane w ramach programów lekowych. W produkcji tych leków wykorzystuje się inżynierię genetyczną i przy wykorzystaniu żywych organizmów wytwarza się przeciwciała mające za zadanie zahamować proces zapalny. Lek biologiczny zawiera substancję biologiczną skierowaną na konkretną cytokinę prozapalną (białko komórkowe odpowiedzialne za konkretną reakcję komórki). Z uwagi na to, że jest to substancja biologicznie czynna, leczenie musi być prowadzone pod stałą kontrolą lekarza.

Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby ma za zadanie w pierwszej kolejności poprawić jakość życia chorego. Stąd poza oceną badań laboratoryjnych i obrazowych, konieczne jest otrzymanie informacji od pacjenta jak się czuje, ile trwa sztywność poranna stawów, jakie ma ograniczenia w wykonywaniu codziennych zadań. Najbardziej pożądanym jest osiągnięcie remisji, czyli takiego opanowanie choroby, że nie występują jej objawy. Niestety nawet najskuteczniejsze leczenie nie jest w stanie cofnąć destrukcji stawów, jeżeli już do nich doszło.

Ustalając sposób leczenia, nie tylko ważne jest jaki lek będzie stosowany, ale i w jakiej formie podawany. W przypadku metotreksatu najczęściej jest stosowana forma doustna, ale obecnie są dostępne również preparaty podskórne w ampułkostrzykawkach pozwalających na samodzielne wykonanie zastrzyku również przy zmienionych chorobowo rękach. Przy stosowaniu metotreksatu należy uzupełniać niedobór kwasu foliowego, ale nie w dzień przyjmowania metotreksatu. Metotreksat powinien być przyjmowany w dawkach skutecznych najczęściej jest to 20-25 mg/tydzień.

Metotreksat jest przyjmowany razem z lekiem biologicznym, podnosząc skuteczność i przyswajalność tego ostatniego. Wcześniejsze przyjmowanie metotreksatu w maksymalnej dawce bez osiągnięcia efektu terapeutycznego, jest jednym z warunków włączenia leczenia biologicznego. W przypadku chorego zgłaszającego nietolerancję metotreksatu, fakt ten musi być udokumentowany przez zgłoszenie do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych. W przypadku planowania ciąży należy go odstawić na 3-6 miesięcy przed planowanym poczęciem

Sulfasalazyna daje dobre rezultaty m. in. w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (zszk). W reumatologii stosuje się zazwyczaj 4 tabletki dziennie. Nowe pochodne sulfasalazyny stosowane w gastrologii nie działają na stawy.

Leflunomid jest lekiem opracowanym dla reumatologii. Ma działanie podobne do metotreksatu, a więc często znajduje zastosowanie u pacjentów, którzy źle tolerują metotreksat. Stosuje się go codziennie w dawkach 10-20 mg na dobę. Lek ten utrzymuje się w organizmie przez okres 2 lat od zakończenia terapii. W przypadku planowania ciąży należy albo odczekać 2 lata albo wypluć go z organizmu. Wyplucie się również w przypadku zajścia w ciążę i jednoczesnym przyjmowaniem tego leku. Wyplucie polega na podawaniu pod kontrolą lekarza przez 11 dni leku, który przyspiesza naturalny proces pozbycia się leflunomidu z organizmu. Podobnie postępuje się przed planowaną operacją.

Azatiopiryna jest podawana w przeliczeniu na wagę pacjenta. Jest dawkowana codziennie w tabletkach. Poza reumatologią jest stosowana jest m. in. w transplantologii.

Cyklosporyna powinna być przyjmowana przy kontroli ciśnienia krwi. Częściej stosowana jest u dzieci i osób młodych. Powoduje nadmierne owłosienie.

Leki antymalaryczne dodawane są jako drugi lek do już stosowanego, a także w toczniu rumieniowatym układowym. Może być stosowana w okresie ciąży. Konieczna jest ocena dna oka przez okulistę. Leki te zwiększają reakcję na światło.

Możliwe skutki uboczne stosowania Impch:

- wpływ na szpik - powinna być wykonywana okresowo morfologia
- wpływ na czynność wątroby – kresowe wykonanie prób wątrobowych (ASPAT, ALAT)
- wpływ na przewód pokarmowy – szczególnie ryzyko wystąpienia biegunki przy stosowaniu sulfasalazyny, dlatego stosowanie tego leku zaczyna się od stosowania niskiej dawki i stopniowego jej zwiększania.
- zmiany skórne – możliwe alergie zwłaszcza przy stosowaniu
- wpływ na płuca – możliwe zmiany śródmiąższowe
- wpływ na układ naczyniowy – możliwe wysokie ciśnienie krwi
- hepatotoksyczność – niekorzystny wpływ na czynności wątroby

Jeżeli jest infekcja, należy przerwać stosowanie leku do wyleczenia infekcji – inaczej infekcja będzie trwać dłużej. Dotyczy to również leków biologicznych.

Leki biologiczne wymagają całego procesu kwalifikacyjnego poprzedzającego podanie leku. W pierwszej kolejności należy wykluczyć utajoną postać gruźlicy, ponieważ podanie leku może uaktywnić tę chorobę – dotyczy to leków z grupy anty TNF- α . Niezbędne jest wykluczenie innych stanów zapalnych w organizmie: kontrola stomatologiczna, rentgen płuca, w razie wcześniejszego zapalenia uchyłków kontrola endoskopowa, u kobiet: kontrola ginekologiczna, cytologia, mammografia/usg piersi.

Skutkami ubocznymi leków biologicznych są również:

- zwiększone ryzyko zakażeń – z obserwacji w Instytucie Reumatologii wynika, że pacjenci, którzy dzięki leczeniu biologicznemu zwiększyli swoją aktywność fizyczną, mają większą odporność organizmu i nie chorują częściej niż inni pacjenci,
- zaburzenia lipidowe – zmiany w poziomie i składzie cholesterolu (szczególnie leki anty IL-6 np. tocilizumab)
- zapalenia uchyłków jelita grubego (jak wyżej)
- ryzyko rozwoju nowotworów (chłoniaki)

W leczeniu zapalnych chorób reumatycznych konieczna jest stała okresowa kontrola reumatologiczna, nawet w okresie, kiedy według pacjenta „nic się nie dzieje”. Stała kontrola procesu leczenia daje lekarzowi satysfakcję, że terapia jest skuteczna, a jeżeli nie daje możliwość wprowadzenia zmian w leczeniu.

W przypadku wątpliwości pacjenta lub jego obaw co do proponowanego leczenia, lekarz powinien go przekonać co do zasadności zastosowania konkretnej terapii. Dzięki temu pacjent będzie stosować się do zaleceń lekarza bez wprowadzania modyfikacji obniżających skuteczność leczenia.

Materiał przygotowany przez Zakład Epidemiologii i Promocji Zdrowia Instytutu Reumatologii na podstawie wykładu lek. med. Marię Maślińską, reumatologa z Kliniki Wczesnego Zapalenia Stawów IR wygłoszonego w ramach cyklu „Czwartkowych Spotkań z Reumatologią”