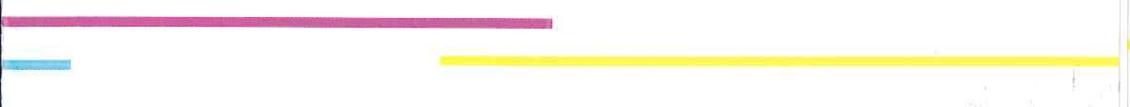




# ОПТИМАЛНА ПРИМЕНА МЕТОТРЕКСАТА У РЕУМАТОЛОГИЈИ

ПОРУКЕ ЗА ПАЦИЈЕНТЕ  
СА ХРОНИЧНИМ АРТРИТИСИМА



Поштовани пацијенти,

Хронични артритиси (запаљење зглобова) су болести недовољно познате етиологије (не зна се тачан узрок настанка) те с тога нема њиховог дефинитивног излечења. Међутим, правовремено постављена дијагноза и рано започета терапија лековима који утичу на ток болести, може да успостави добру контролу артритиса, омогући свакодневно нормално функционисање оболелог и спречи настанак компликација болести.

Због тога је важно да будете упознати са значајем придржавања прописаној терапији и неопходности редовних контрола реуматолога (Адхеренца и перзистенција). Данас пацијент са хроничним артритисом има равноправан, партенерски однос са својим реуматологом у планирању лечења. Терапија било којим леком уводи се увек уз сагласност болесника.

Ова брошура Вас информише о најчешћим дилемама везаним за употребу Метотрексата, најчешће прописиваног лека за хроничне артритисе.

## ОПШТА РАЗМАТРАЊА

- ✓ Метотрексат (МТХ) је основни лек који утиче на ток болести – „златни стандард“ за дуготрајну терапију хроничних артритиса: реуматоидног артритиса, јувенилног идиопатског артритиса, псоријазног артритиса...
- ✓ Прва саопштења о његовој употреби код реуматских болести датирају из 1960-их година и везана су за лечење псоријазе и реуматоидног артритиса (РА). Након клиничких студија које су спроведене 80-их година прошлог века, МТХ постаје стожер терапије РА и других хроничних артритиса.
- ✓ Користи се у терапији системских болести везивног ткива: системског еритемског лупуса, полимиозитиса, системске склерозе...
- ✓ Терапију треба започети рано, одмах након постављања дијагнозе ако нема контраиндијикација (стања у којима није дозвољена примена лека).
- ✓ Ако се правовремено уведе оптимална доза Метотрексата (од 15 до 25mg недељно) и промени стил живота [избегавање инфекција, стресова, довољно сна ноћу и одмор током дана, упражњавање препоручене физичке активности – вежбе, здрава исхрана (на [www.ors.rs](http://www.ors.rs) „Приручник за исхрану у спречавању настанка и лечењу болести“ доц. др Вера Милић)], код 75% оболелих се може зауставити даље напредовање болести.
- ✓ Примењује се као монотерапија или у комбинацији са другим хемијским лековима који утичу на ток болести или са биолошким и усмереним лековима (ЈАК инхибиторима).
- ✓ Препорука је, када се уведе биолошка терапија или терапија ЈАК инхибиторима, да се настави са применом Метотрексата због тога што он спречава развој антитела на наведене лекове, односно смањује развој секундарног неуспеха лечења наведеним лековима.

## КАКО ДЕЛУЈЕ МЕТОТРЕКСАТ

- ✓ Основни механизам дејства је инхибиција дихидрофолат редуктазе и других ензима који учествују у метаболичком путу фолне киселине смањујући тако биосинтезу молекула ДНК. Поред тога Метотрексат повећава ослобађање аденоозина у ткивима што додатно повећава антиизапаљенско дејство лека.
- ✓ Терапијска ефикасност Метотрексата последица је антифолатне активности, антиизапаљенског деловања али и деловања на имунолошки систем.
- ✓ У реуматологији се примењује у малим дозама и тада доминира антиизапаљенско и имуномодулаторно дејство лека.
- ✓ Метотрексат испољава своје дејство за 6 до 8 недеља.
- ✓ Вишегодишње искуство примене у реуматологији, показује да Метотрексат има изразито повољан однос ефикасност/безбедност.

## ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН ПРИМЕНЕ МЕТОТРЕКСАТА

- ✓ Почетна доза Метотрексата је 15 мг недељно (уколико је очувана функција бубрежа), са постепеним повећањем дозе за 5 мг на 7 до 14 дана, до максималне дозе 25мг недељно, у зависности од активности болести.
  - ✓ Препорука је лек узимати увек истог дана у недељи.
- Када се МТХ користи у дози већој од 15 мг/недељно, ефекти могу бити побољшани поделом дозе (12-часовни прозор; две дневне дозе на 7 дана) или применом субкутаног начина примене лека.

Када се уз МТХ постигне оптимални клинички одговор (ремисија болести), могуће је смањење дозе лека, о чему се договарате са Вашим реуматологом.

Обавезно је 24 сата након Меотрексата узети фолну киселину - 5 мг (1 do 2 пута недељно), због смањења нежељених ефекта лека. Комбинована употреба фолне киселине са МТХ-ом смањује неке од нежељених ефеката МТХ-а, без значајног смањења његове ефикасности.

Начин примене МТХ-а: перорални (таблете) и парентерални –инјекције (у мишић или субкутано-под кожу). Преферира се субкутани начин примене због већег комфорта.

- ✓ Најчешћи начин примене је перорална употреба.
- ✓ Таблете су доступне у дози од 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг (на нашем тржишту углавном 2,5 мг и 5 мг).
- ✓ Пре и после контакта с леком, обавезно опрати руке
- ✓ Кутије од лека не бацати у комунални отпад, већ у посебне кутије за медицински отпад.
- ✓ Оптималну употребу таблета ограничава честа гастроична неподношљивост (мучнина, губитак апетита, повраћање, бол у stomaku) и недовољна ефикасност у већим дозама
- ✓ Предности инјекција (субкутане) примене Метотрексата:
  - Већа ефикасност у истој дози у односу перорални облик лека
  - Мање нежељених гастроинтестиналних догађаја (мучнина, губитак апетита, повраћање, бол у stomaku) и смањење ризика за оштећење јетре.
  - Већи степен привржености терапији (адхеренца и перзистенција)
  - Парентерална примена Метотрексата „одлаже“ примену биолошке терапије и JAK инхибитора и тако смањује укупне трошкове лечења
  - Препорука је, пре увођења биолошке терапије или терапије JAK инхибиторима, пероралну примену Метотрексата заменити субкутаном.

## ПОЧЕТАК ТЕРАПИЈЕ МЕТОТРЕКСАТОМ

- ✓ Након урађене лабораторије (основне лабораторијске анализе, испитивање на вирусне хепатитисе) и рентгенова плућа и срца, реуматолог ће Вам предложити терапију MTX-ом.
- ✓ Пре увођења MTX-а у терапију, Ваш реуматолог је обавезан да Вас упозна са начином парвилне примене лека, неопходности редовне употребе, редовне лабораторијске и клиничке контроле, могућим нежељеним ефектима лека.
- ✓ Потенцијални чести нежељени ефекти: губитак апетита, мучнина, повраћање, бол у stomaku, стоматитис, пораст трансаминаза и билирубина, анемија, леукопенија, тромбоцитопенија, замор, поспаност, раздражљивост – нарочито код деце, плућне компликације због интерстицијалног алвеолитиса/пнеумонитиса.
- ✓ Контраиндикације (ситуације у којима се Метотрексат не сме уводити у терапију):
  - ✓ преосетљивост на Метотрексат или било коју помоћну супстанцу лека
  - ✓ тешко оштећење функције јетре (ако је серумски билирубин  $>5 \text{ мг/дЛ}$  -  $85,5 \mu \text{моль/Л}$ )
  - ✓ злоупотреба алкохола
  - ✓ тешко оштећење функције бубрега (клиренс креатинина  $<30 \text{ мЛ/мин}$ , или вредности серумског креатинина  $> 2 \text{ мг/дЛ}$ ); MTX се може дати уколико је клиренс креатинина 30–60 мЛ/мин, али са мањом почетном дозом и уз строго праћење при постепеном повећању дозе MTX-а.

- ✓ хипоплазија коштане сржи (оштећење коштане сржи), леукопенија (смањен број белих крвних зрнаца), тромбоцитопенија (смањен број крвних плочица) или значајна анемија (малокрвност)
- ✓ имунодефицијенција (значајно ослабљен имуни систем)
- ✓ озбиљне, акутне или хроничне инфекције као што су туберкулоза и ХИВ, стоматитис, улцерације у усној дупљи
- ✓ позната активна гастроинтестинална улкусна болест
- ✓ трудноћа
- ✓ дојење,
- ✓ вакцинација живим вакцинама

## ПРАЋЕЊЕ (МОНИТОРИНГ) ТОКОМ ТЕРАПИЈЕ МЕТОТРЕКСАТОМ

- ✓ Пре увођења МТХ-а реуматолог разматра ваше лабораторијске анализе и ако нема наведених контраиндикација, даје предлог за почетак терапије МТХ-ом. или не саветује увођење овог лека због постојећих контраиндикација.
- ✓ Даље праћење терапије МТХ-ом (лабораторијско праћење) је у домену изабраног лекара опште медицине или педијатра на нивоу примарне здравствене заштите, док реуматолог прати ефикасност и безбедност терапије уз редовну клиничку и лабораторијску контролу на 3 до 6 месеци.
- ✓ Изабрани лекар прати оболелог од артритиса, према препорукама реуматолога, тако што прати евентуалне нежељене догађаје [пад леукоцита, тромбоцита, новонастала анемија, пораст трансаминаза (ензими јетре - АЛТ и АСТ), изражене гастроинтестиналне тегобе (мучнина, повраћање, горушица, бол у желуцу)].
- ✓ Изабрани лекар, ако се појави неки од нежељених догађаја на Метотрексат, прво треба да смањи дозу Метотрексата, а уколико је потребно искључи даљу примену Метотрексата и упути ванредно пацијента реуматологу.
- ✓ Праћење терапије МТХ-ом:
  - ✓ Пре почетка терапије: комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом и бројем тромбоцита, ензими јетре, билирубин, серумски албумин, уреа, креатинин, рентгенски снимак плућа и ако је клинички индиковано, искључити туберкулозу и хепатитис.
  - ✓ Током терапије прате се напред наведене лабораторијске анализе једном недељно током прве две недеље, затим на две недеље током наредног месеца; а након тога, у зависности од броја леукоцита и стабилности пацијента најмање једном месечно током следећих шест месеци, а затим најмање на свака три месеца.
  - ✓ Чешће лабораторијско праћење потребно је након повећања дозе МТХ-а
  - ✓ Контролни рентгенски снимак плућа и срца на годину до две, или у случају појаве респираторних симптома (кашаљ, гушчење, бол у грудима...)

## КАДА ПРЕКИНУТИ ТЕРАПИЈУ МЕТОТРЕКСАТОМ?

Терапију МТХ-ом треба прекунити уколико се јави:

- ✓ Алергијска реакција
- ✓ Хеморагијски синдром (крварење)
- ✓ Мукозне улцерације (ранице на слузокожама)
- ✓ Леукоцитопенија (број леукоцита < 3,5; број неутрофила < 2,0. број еозинофила < 0,5)
- ✓ Тромбоцитопенија (број тромбоцита < 100)
- ✓ Макроцитоза (MCV > 105)
- ✓ Повећан креатинин (смањена функција бубрега)
- ✓ Пораст трансаминаза 2-3 пута у односу на нормалне вредности
- ✓ Необјашњен пад албумина
- ✓ Појава сувог кашља и отежаног дисања

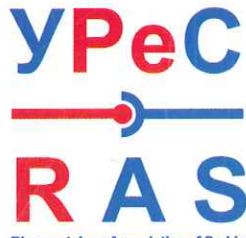
## МЕТОТРЕКСАТ У ПОСЕБНИМ СИТУАЦИЈАМА

- ✓ Метотрексат у трудноћи:
  - ✓ Контраиндикован (забрањен) је током трудноће и дојења
  - ✓ При планирању потомства прекинути терапију Метотрексатом (и жене и мушкарци) 3 до 6 месеци пре зачећа
- ✓ Метотрексат и инфекција
  - ✓ Примена Метотрексата је контраиндикована (забрањена) код озбиљних акутних или хроничних инфекција (туберкулоза, ХИВ)
  - ✓ Код сусспектне сумње на локалну или системску инфекцију потребно је енергично лечити инфекцију
  - ✓ Уколико је присутна минимална симптоматологија наставити терапију
  - ✓ Током терапије могу се јавити опортунистичке инфекције (*Pneumocystis carinii*) због чега је потребан опрез код респираторних инфекција
- ✓ Метотрексат и преоперативна припрема
  - ✓ Саветује се пауза у терапији Метотрексатом 7 дана пре хируршке интервенције и наставак терапије 7 дана након интервенције, иако нема доказа да повећава ризик од хируршких компликација и инфекција
- ✓ Метотрексат и малигнитети
  - ✓ Метотрексат не повећава ризик од појаве малигних болести, пријављивани су појединачни случајеви оболевања од лимфома
- ✓ Метотрексат и вакцинација
  - ✓ Током терапије Метотрексатом није индикована примена живих вакцина, неживе вакцине се могу применити

## ЛИСТА ЛЕКОВА

- ✓ Таблете Метотрекста (2,5 мг и 5 мг) су на А листи лекова (прописују се и издају на обрасцу лекарског рецепта, без ограничења и напомена у прописивању)
- ✓ Парентерални Метотрексат - за субкутану примену (7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг и 25 мг) је на Б листи лекова (примењује се у току амбулантног и болничког лечења у здравственим установама на свим нивоима здравствене заштите – примарном, секунданом и терцијарном без ограничења и напомена у прописивању).
- ✓ У реуматологији је, као парентерална, најчешћа субкутана примена Метотрексата. Лек је у виду раствора за инјекцију у напуњеном инјекционом шприцу, припремљен за самоапликацију. Детаљно, илустровано упутство о начину апликације лека дато је у сажетку карактеристика за лек. Нису потребне посебне мере и услови при апликацији лека. Потребно је болеснику едуковати о начину чувања, одлагања медицинског отпада, начину самоапликације и праћења потенцијалних нежељених ефекта.
- ✓ Изабрани лекар, на предлог реуматолога, пише оболелом од артритиса налог за инјекције за месечну терапију Метотрексатом (четири напуњена инјекциона шприца за самодавање) са назнаком на врху налога: Пацијент обучен за самодавање и поред ове реченице стави свој потпис, факсимил и округли печат дома здравља (у прилогу документ Метотрексат за парентералну примену).

Удружење реуматолога Србије



Брошуру припремили Доц.др Соња Стојановић (Институт "Нишка Бања",  
Медицински факултет у Нишу) и Радна група за реуматоидни артритис  
Удружења реуматолога Србија

