Metotreksat – właściwości farmakologiczne oraz jego zastosowanie w farmakoterapii

Dawid Frączkowski¹, Łukasz Szeleszczuk²

¹ Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

² Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Methotrexate – pharmacological properties and its application in pharmacotherapy

Methotrexate (MTX), a structural analogue of folic acid, is one of the most extensively used and effective drugs for treating many kinds of tumour and autoimmune diseases. In this review, an overview of the present state of knowledge with regards to methotrexate applications as immunosuppressive drug and chemotherapeutic agent has been presented. Despite the introduction of numerous biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other forms of inflammatory arthritis, low-dose methotrexate therapy remains the gold standard in rheumatoid arthritis therapy. Methotrexate is the first-line drug for the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and other forms of inflammatory arthritis. In this review, the pharmacology and metabolic and cellular mechanisms by which methotrexate suppresses inflammation have been discussed. Methotrexate, as a drug, has a pleiotropic mechanism of action. It affects the metabolism of cancer cells by inhibiting the enzyme responsible for the metabolism of folic acid, which leads to a deficiency of folic acid in the cells and their death. Understanding the mechanism of action of methotrexate could be instructive in the appropriate use of the drug and in the design of new regimens for the treatment. The mechanisms discussed in this review are general and, although these mechanisms are best documented in rheumatoid arthritis, they could apply to other forms of inflammatory arthritis. The article also provides information on the history of methotrexate, its Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, routes of administration, dosage, side effects, and drug interactions. Methotrexate has been used over 60 years to treat variety of autoimmune disorders with the same or greater efficacy than most other synthetic DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs), e.g., AZT (azidothymidine), and is also used alone or in combination with other anticancer agents in different types of cancer treatments and still remains of great interest to researchers all over the world. Methotrexate is still widely used in the treatment of various diseases and has not been allowed to become a thing of the past. The low cost combined with good long-term efficacy and safety profile justify the use of methotrexate as a first-line disease-modifying or steroid sparing drug in many of these diseases.

Keywords: methotrexate, rheumatoid arthritis, anticancer drug, tumour, autoimmune disease.

Adres do korespondencji

Dawid Frączkowski, Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Stefana Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska, e-mail: dawid_frackowski@wp.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.08.24

Zaakceptowano: 2020.09.04

Opublikowano on-line: 2020.09.07

DOI

10.32383/farmopol/127248

ORCID

Dawid Frączkowski

(ORCID id: 0000-0001-9320-5096)

Łukasz Szeleszczuk

(ORCID id: 0000-0002-5302-3797)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wprowadzenie

Metotreksat (MTX, ametoptyeryna, kwas (S)-2-(4-[[[2,4-diaminopterydino-6-yl)metylo](metylo)amino]benzamido)pentanodiowy) jest syntetycznym, przeciwfolianowym związkiem organicznym stosowanym w leczeniu różnych rodzajów nowotworów i niektórych chorób autoimmunologicznych (w tym między innymi reumatoidalnego zapalenia stawów). Jest to analog kwasu foliowego, w którym grupy związane z węglem C₄ i azotem N₁₀ to odpowiednio NH₂ i CH₃. Struktura składa się z trzech części: pierścienia pterydyny, kwasu p-aminobenzoowego i kwasu glutaminowego (**rycina 1**). Jest to słaby kwas dwukarboksylowy o masie cząsteczkowej 454,5 g/mol (C₂₀H₂₂N₈O₅). Związek ten jest podatny na degradację cieplną i świetlną. Odpowiedni zakres pH dla maksymalnej stabilności MTX wynosi 6,6–8,2 [1, 2].

Historia

Yellapragada Subbarow, amerykański biochemik pochodzenia indyjskiego, wyizolował kwas foliowy z drobnoustrojów w 1945 r. Badacze z Bostońskiego Szpitala Dziecięcego zasugerowali, że antagonistą kwasu foliowego może być skuteczny w leczeniu białaczki dziecięcej, a to doprowadziło w 1947 r. Subbarowa i jego współpracowników do zsyntetyzowania kwasu 4-aminopteroiloglutaminowego (aminopteryny) i ametoptyeryny, konkurencyjnych inhibitorów kwasu foliowego. Ametoptyeryna stała się popularnym lekiem stosowanym po raz pierwszy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci, a wyniki zostały opublikowane przez badacza w 1948 r. Związek ten został opatentowany pod nazwą metotreksat (MTX) [3].

Metotreksat początkowo znalazł zastosowanie medyczne w leczeniu raka [4]. Zakładano, że jeśli MTX mógłby „oszukać” komórkę i wykorzystać mechanizm specyficznego aktywnego wchłaniania, ze względu na podobieństwo do niezbędnego substratu – kwasu foliowego, ten „koń trojański” mógłby następnie zakłócać normalne funkcjonowanie komórki i służyć jako przydatne narzędzie dla onkologów do stosowania przeciwko różnym nowotworom [5].

Do 1950 r. metotreksat (znany wówczas jako ametoptyeryna) był wykorzystywany w leczeniu białaczki [6]. W 1951 r. Jane C. Wright udowodniła korzyści stosowania metotreksatu w guzach litych, wykazując remisję w raku piersi [7]. W tym samym roku pojawiły się pierwsze doniesienia o stosowaniu aminopteryny w leczeniu łuszczyicy i reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) [8]. Do leczenia

wprowadzono go w 1953 r. [9]. W 1956 r. Min Chiu Li i jego współpracownicy wykazali następnie całkowitą remisję u kobiet z rakiem kosmówki i gruczolakiem kosmówkowym [10]. W 1960 r. Wright i współpracownicy wywołali remisję ziarniniaka grzybiastego [11, 12].

W 1962 r. po raz pierwszy odnotowano korzystny wpływ stosowania MTX u pacjentów cierpiących na RZS oraz na łuszczykowe zapalenie stawów [13]. Jako uzasadnienie wprowadzenia MTX do leczenia RZS przyjęto jego zdolność do hamowania zapalnej i proliferacyjnej odpowiedzi tkanki łącznej [14]. MTX był szeroko badany

Rycina 1. Struktura metotreksatu.

Figure 1. Structure of methotrexate.

Rycina 2. Koenzymowy kwas foliowy (u góry; zaznaczone różnice w porównaniu z metotreksatem) i metotreksat (u dołu) mają bardzo podobną budowę. W rezultacie metotreksat jest konkurencyjnym inhibitorem wielu enzymów wykorzystujących foliany.

Figure 2. The coenzyme folate (top; marked differences compared to methotrexate) and the anticancer drug methotrexate (bottom) are very similar in structure. As a result, methotrexate is a competitive inhibitor of many enzymes that use folates.

Rycina 3. Rozwój metotreksatu.

Figure 3. Development of methotrexate.

i stosowany w leczeniu łuszczycy, gdzie stał się standardem opieki [13]. W 1964 r. zaprzestano stosowania aminopteryny z powodu trudności produkcyjnych [8]. Dopiero w 1983 r. przeprowadzono pierwsze randomizowane badanie kliniczne MTX u pacjentów z RZS, które dało pozytywne wyniki [3]. Randomizowane badania przeprowadzone w 1984 i 1985 r. miały zasadnicze znaczenie dla zatwierdzenia MTX jako terapii RZS przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) w 1988 r. Kolejne randomizowane badania, w których porównywano krótko- i długoterminową skuteczność MTX ze starszymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, takimi jak związki azatiopryny, złota, wykazały, że MTX był skuteczniejszy i mniej toksyczny. Zastosowanie MTX było dużym krokiem naprzód w leczeniu RZS, a obecnie jest on zalecany i stosowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu RZS [13]. Badania wykazały, że stosowanie najnowszych leków pochodzenia biotechnologicznego jako leków inicjujących nie jest lepsze niż stosowanie MTX u wcześniej nieleczonych pacjentów z nowo rozpoznany RZS [3].

Pierwszy raport na temat stosowania MTX w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (*juvenile idiopathic arthritis*, JIA) pojawił się w 1986 r. Dwa randomizowane kontrolowane badania, 4 i 10 lat po zatwierdzeniu MTX przez FDA w leczeniu RZS, wykazały skuteczność niskich dawek MTX u pacjentów z wielostawowym,

przedłużonym wielostawowym i układowym JIA [13].

Lepsze zrozumienie patogenyzy RZS doprowadziło do wprowadzenia leczenia biologicznego w 1998 r. i pomimo opracowania kilku celowanych terapii biologicznych, takich jak blokery TNF, MTX pozostaje podstawą leczenia RZS, samodzielnie lub w skojarzeniu [14].

Co istotne, wykazanie, że biodostępność MTX po podaniu doustnym jest dość ograniczona, doprowadziło do opracowania i dopuszczenia w 2013 i 2014 r. dwóch różnych preparatów pozajelitowych (podskórnych) do stosowania w leczeniu chorób reumatycznych [8].

Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ATC)

Metotreksat został zaklasyfikowany do podgrupy farmakologicznej L01B (antymetabolity) w zakresie anatomicznej grupy głównej L, którą stanowią leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące oraz podgrupy terapeutycznej L01, która obejmuje cytostatyki. W obrębie podgrupy farmakologicznej L01B znajduje się wiele substancji leczniczych, które zostały podzielone ze względu na strukturę chemiczną.

Wyróżnia się 3 podgrupy:

- L01BA – analogi kwasu foliowego,
- L01BB – analogi puryn,
- L01BC – analogi pirymidyn

Metotreksat należy do podgrupy L01BA, gdzie oprócz niego znajdują się (tabela 1) [15]:

- raltitreksed,
- pemetreksed,
- pralatreksat.

Cechą wspólną tej podgrupy związków jest obecność kwasu glutaminowego (Glu) w ich strukturze.

Farmakologia

Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym metotreksat jest aktywnie wchłaniany w proksymalnej części jelita czczego. Absorpcja spada wraz ze wzrostem dawek MTX, z efektem plateau przy dawkach powyżej 15 mg/tydzień, co przypisuje się nasyceniu przenośników zredukowanych folianów (RFC1). Przy standardowo stosowanych dawkach leczniczych średnio 70% MTX jest wchłaniane. Badanie z udziałem pacjentów z RZS wykazało również wysoce zmienną biodostępność MTX w zakresie od 0,21 do 0,96, ze średnią biodostępnością 0,64 [3]. Co ciekawe, wstrzyknięcie podskórne (SC) MTX doprowadza do liniowego, proporcjonalnego do dawki wzrostu stężenia MTX w krwi i braku efektu plateau [14]. Metotreksat szybko się wchłania i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 0,75–2 godzin po podaniu doustnym, a w surowicy w ciągu 30–60 minut po podaniu domięśniowym. Obecność pokarmu może wydłużyć czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, ale nie wpływa na stopień wchłaniania, co jest szczególnie ważne w przypadku długotrwałego leczenia i przestrzegania zaleceń przez pacjentów [3, 16].

Wchłanianie doustne jest lepsze w dawkach mniejszych niż 40 mg/m² (biodostępność: 42%) niż powyżej 40 mg/m² (18%), co tłumaczy stosowanie dożylnego podawania większych dawek. W osoczu MTX wiąże się odwracalnie z albuminą (35–50%) i szybko gromadzi się w czerwonych krwinkach przenikając do nich poprzez zredukowany nośnik kwasu foliowego [1, 3]. Dystrybucja małych dawek MTX w organizmie na ogół następuje do przedziałów tkanki pozanaczyniowej, takich jak nerki, wątroba i błona maziowa, z okresem półtrwania wynoszącym godzinę. Metotreksat wykazuje efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym i około 10% podanego leku jest hydroksylowane do 7-hydroksy-MTX (7-OH-MTX) przez oksydazę aldehydową (AO) w wątrobie. Kwas foliowy jest podawany jako suplement w terapii MTX ze względu na jego zdolność do hamowania AO i mniejszą konwersję MTX do 7-OH-MTX. Mniej niż 5% podanej dawki MTX jest metabolizowane przez florę jelitową do kwasu 4-amino-deoksy-N¹⁰-metylopterooesowego

(DAMPA). DAMPA jest minimalnym inhibitorem reduktazy dihydrofolianowej (DHFR) i w kwaśnym pH jest mniej rozpuszczalny w wodzie niż MTX. Cytotoksyczność DAMPA i jej wpływ na cytotoksyczność MTX oceniano w ludzkiej białaczkowej linii komórkowej Molt-4. DAMPA nie była cytotoksyczna i nie zmieniała znacząco cytotoksyczności MTX [3].

Gdy MTX dotrze do układu krążenia, jego stężenie szybko spada, ponieważ większość MTX jest przenoszona wewnątrzkomórkowo przez RFC1, głównie do erytrocytów, białych krwinek, hepatocytów i synowocytów. MTX można również uznać za prolek, ponieważ w ciągu 24 godzin po aplikacji 95% dawki MTX jest poliglutaminowane w erytrocytach przez dodanie grup glutaminianowych

Tabela 1. Leki należące do L01BA według klasyfikacji ATC

Table 1. Drugs belonging to L01BA according to the ATC classification

Klasyfikacja ATC	Wzór związku chemicznego
L01BA01	<p>Metotreksat</p>
L01BA03	<p>Raltitreksed</p>
L01BA04	<p>Pemetreksed</p>
L01BA05	<p>Pralatreksat</p>

Rycina 4. Farmakokinetyka metotreksatu. Receptory A1R A1, receptory A2R A2, RFC1 = przenośnik zredukowanych folianów.

Figure 4. Methotrexate's pharmacokinetic. A1R A1 receptors, A2R A2 receptors, RFC1 = transporter of reduced folates.

w wiązaniu gamma do końcowej grupy karboksylowej sąsiedniego glutaminianu folilu. Ta reakcja wykorzystuje ATP jako źródło energii i jest katalizowana przez enzym – syntetazę foliopoliglutamylową. Poliglutaminiany MTX (MTXGlu) są produktami, które można znaleźć w erytrocytach długo po usunięciu MTX z osocza. Umożliwia to cotygodniowe podawanie MTX, ale także wpływa na toksyczność MTX. Aby opuścić komórki (w tym erytrocyty), poliglutaminiany są kolejno deglutaminowane przez enzym hydrolazę γ -glutaminianu (γ GH) z powrotem do MTXGlu1, który jest podstawową formą metotreksatu zawierającą jedną resztę glutaminianu, która może opuścić komórki poprzez efflux [1, 3].

Wydalanie MTX i jego metabolitów odbywa się głównie z moczem. Klirens nerkowy MTX i klirens kreatyniny zmniejszają się po długotrwałym stosowaniu MTX, co można przypisać wzrostowi stężenia adenozy w osoczu w płynie zewnątrzkomórkowym i jej wpływowi na receptory adenozy w nerkach. Aktywacja receptorów adenozy w nerkach prowadzi do dwóch różnych zjawisk. Pierwszym z nich jest aktywacja receptorów A1, która prowadzi do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego na skutek zwężenia tętniczek doprowadzających w pobliżu kłębuszków

nerkowych, co zmniejsza obciążenie solami i pracę transportową nerek. Aktywacja receptorów A2 (zarówno receptorów A2A o wysokim, jak i niskim powinowactwie A2B) prowadzi do rozszerzenia głównie tętnic kłębuszkowych głębokich kłębuszków korowych. Skutkuje to rozszerzeniem rdzeniowych naczyń krwionośnych i utrzymującym się przepływem krwi, który ma charakter odżywczy [3]. Metotreksat wykazuje wysoce zmienny klirens całkowity (40–400 ml/min) [1]. Po podaniu doustnym końcowy okres półtrwania wynosi 8–10 godzin [17].

Oprócz wydalania z moczem, do 30% podanej dawki MTX jest wydalane z żółcią. Proces ten jest odwrotnie proporcjonalny do zastosowanej dawki i jest procesem aktywnym o niskiej wydajności. Tylko 1% do 2% MTX jest wydalane z kałem, co sugeruje rozległe krążenie jelitowo-wątrobowe, które jest stereoselektywne, ponieważ tylko forma L-MTX jest w znacznym stopniu ponownie wchłaniana po wydzielaniu z żółcią. Nieskoniugowane sole żółciowe, cholany, hamują krążenie jelitowo-wątrobowe, co może być ważne w łagodzeniu potencjalnych zdarzeń niepożądanych, i mogą być potencjalnie stosowane jako środki zmniejszające toksyczność MTX. Wykazano, że sole żółciowe mają dobry potencjał biologiczny w połączeniu z niską toksycznością (rycina 4) [3].

MTX jest w stanie przenikać przez łożysko i barierę krew-mózg [18].

Farmakodynamika

Metotreksat jest antymetabolitem, który jest w stanie zablokować wydłużenie łańcucha DNA, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego. Analogi kwasu foliowego, konkurencyjnie i odwracalnie hamują enzym reduktazy dihydrofolianowej (reduktaza DHF), który katalizuje przemianę kwasu dihydrofoliowego (FH_2) w kwas tetrahydrofoliowy (FH_4) (rycina 5).

FH_4 wewnątrz komórek ulega metabolizmowi poprzez przyłączenie sześciu reszt kwasu glutaminowego, reakcji katalizowanej przez enzym – syntetazę foliowo-glutaminianową w celu uzyskania $FH_4(Glu)_6$. Następnie przekształca się w dwie cząsteczki: N5,10-metylo- FH_4 i 10-formylo- FH_4 (rycina 5).

N5,10-metylo- FH_4 działa jako donor jednostek monowęglowych w reakcji, która tworzy monofosforan tymidyny (dTMP) z monofosforanu deoksyurydyny (dUMP); ta reakcja jest katalizowana przez enzym syntetazę tymidylanową. Tymidyna jest wymagana do syntezy DNA i RNA. MTX pośrednio blokuje tworzenie dTMP przez hamowanie reduktazy DHF. Ponadto FH_2 , który gromadzi się po zahamowaniu reduktazy DHF, hamuje syntetazę tymidylanową (diagram 3). Poprzez ten

mechanizm MTX blokuje syntezę DNA i RNA i działa jako antymetabolit, głównie podczas fazy S cyklu komórkowego, prezentując większy efekt cytotoksyczny w komórkach szybko namnażających się, np. w komórkach rakowych. Co więcej, doniesiono również, że MTX jest w stanie hamować produkcję cytokin (np. IL-1), leukotrienu B4 i histaminy [17].

Mechanizm działania

MTX jest antymetabolitem (anty-witaminą) kwasu foliowego (FA, witamina B₉), który działa jako środek przeciwnowotworowy i immunosupresyjny. MTX pośrednio hamuje podział komórek poprzez blokowanie enzymów związanych z folianami [19]. Uważa się, że wpływa na raka i reumatoidalne zapalenie stawów na dwa różne sposoby. W przypadku raka metotreksat kompetycyjnie hamuje DHFR. Powinowactwo metotreksatu do DHFR jest około 1000 razy większe niż kwasu foliowego [20, 21].

MTX bardzo słabo przekracza bariery biologiczne, będąc silnie zjonizowanym i hydrofilowym związkiem. [19]. Działanie antyfolanowe metotreksatu wynika z budowy podobnej do budowy kwasu foliowego. DHFR jest kluczowym enzymem w procesie syntezy tymidylanu, katalizującym redukcję folianu do tetrahydrofolianu (THF) w dwóch etapach: w pierwszym etapie folany są redukowane do dihydrofolianu (DHF), który jest następnie redukowany do THF. W organizmie występuje kilka form aktywnych folianów, takich jak 5,10-metyleno-THF, 10-formylo-THF i 5-metylo-THF, które są donorami jednostek monowęglowych, takich jak metylen, formyl i metyl. THF jest przekształcany do 5,10-metyleno-THF za pośrednictwem enzymu hydroksymetylotransferazy. 5,10-metyleno-THF jest donorem węgla i koenzymem w metylacji 2-deoksyurydino-5-monofosforanu (dUMP) do 2-deoksytymidyno-5-monofosforanu (dTMP), w którym pośredniczy syntaza tymidylanowa. Brak THF bezpośrednio wpływa na syntezę pirymidyny *de novo*. Syntaza tymidylanu jest również bezpośrednio hamowana przez MTX, a także niezmetylowany dihydrofolian. 5,10-metyleno-THF ma dwa dalsze szlaki konwersji, jeden do 5-metylo-THF, w którym pośredniczy reduktaza metylenotetrahydrofolianu, a drugi do 10-formylo-THF przez 5,10-metyleno-THF. Metionina jest prekursorem S-adenozylometioniny, aminokwasu pełniącego rolę substratu do metylacji, w tym metylacji DNA. 5-metylo-THF jest koenzymem potrzebnym do recyklingu homocysteiny do metioniny przez metylotransferazę tetrahydrofolianu-homocysteiny metylu, znaną również jako syntaza metioniny. 10-formylo-THF jest

Rycina 5. Schematyczne przedstawienie farmakodynamiki metotreksatu. Metotreksat (MTX) pośrednio blokuje tworzenie dTMP poprzez hamowanie reduktazy DHF. FH₂, który gromadzi się po zahamowaniu reduktazy DHF, z kolei hamuje syntazę tymidylanową. DHF = dihydrofolian; FH₂ = kwas dihydrofoliowy; FH₄ = kwas tetrahydrofoliowy; dTMP = monofosforan tymidyny; i dUMP = monofosforan dezoksyurydyny.

Figure 5. Schematic representation of the pharmacodynamics of methotrexate. Methotrexate (MTX) indirectly blocks dTMP formation by inhibiting DHF reductase. FH₂, which accumulates upon inhibition of DHF reductase, in turn inhibits thymidylate synthase. DHF = dihydrofolate; FH₂ = dihydrofolic acid; FH₄ = tetrahydrofolic acid; dTMP = thymidine monophosphate; and dUMP = deoxyuridine monophosphate.

substratem niezbędnym do syntezy puryn *de novo*. Jednak podczas hamowania DHFR jego stężenie komórkowe mieści się w zakresie 80% zwykłego stężenia. Ta informacja jest zgodna z wiedzą, że zahamowanie syntezy puryn *de novo* jest indukowane wyższym stężeniem dihydrofolianów, a także bezpośrednim wpływem MTX na transaminazę rybonukleotydu glicynamidowego (GAR) i rybonukleozyd 5-aminoimidazolo-4-karboxyamidowy (AICAR) transformylazę, która przekształca AICAR w monofosforan inozyny (IMP) [3].

Zmniejszenie efektywności syntezy puryn i pirymidyn hamuje proliferację komórek, szczególnie takich jak limfocyty T, dzięki czemu MTX ma działanie przeciwzapalne. Ponieważ MTX również hamuje syntezę puryn i pirymidyn *de novo*, potrzebnych do produkcji DNA i RNA, jest również uważany za lek przeciwnowotworowy (rycina 6) [3, 14].

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów nie uważa się, że głównym mechanizmem jest hamowanie DHFR, lecz że bierze w nim udział wiele mechanizmów, w tym [21, 22]:

Rycina 6. Mechanizm działania MTX w szlaku folianów; Czerwone strzałki pokazują miejsca, w których metotreksat hamuje odpowiednie enzymy. Transformylaza ATIC AICAR, transaminaza GART GAR.

Figure 6. Mechanism of MTX action in folate pathway; red arrows show places where methotrexate inhibits corresponding enzymes. ATIC AICAR transformylase, GART GAR transaminase.

- hamowanie enzymów zaangażowanych w metabolizm puryn, prowadzących do akumulacji adenozyiny;
- hamowanie aktywacji komórek T i hamowanie ekspresji międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej przez komórki T;
- selektywna regulacja ze sprzężeniem zwrotnym ujemnym komórek B;
- zwiększenie czułości CD95 aktywowanych komórek T;
- hamowanie aktywności metylotransferazy, prowadzące do dezaktywacji aktywności enzymu istotnej dla funkcji układu odpornościowego.

Innym mechanizmem jest hamowanie wiązania interleukiny 1-beta z jej receptorem na powierzchni komórki [23].

U chorych na RZS częstość występowania receptorów adenozynowoistych w komórkach

odpornościowych i komórkach maziowych jest podwyższona, zwłaszcza w przypadku receptorów A2A i A3, które silnie pośredniczą w adenozynowej regulacji odpowiedzi immunologicznej i zapalenia. Tak więc, mechanizm, w którym pośredniczy adenozyina wydaje się być kluczowym elementem przeciwwzapalnego działania MTX. Trwały spadek metylacji, w której pośredniczy THF, reguluje w dół akumulację sperminy i spermidynopoliamin w płynach zewnątrzkomórkowych i limfocytach pacjentów z RZS. Te poliaminy są niezbędnymi komórkowymi czynnikami wzrostu między innymi w limfocytach. Działanie MTX hamuje proliferację limfocytów T i syntezę immunoglobulin lub czynnika reumatoidalnego u pacjentów z RZS, po czym następuje miejscowe zmniejszenie produkcji interferonu limfocytów (IFN) – i IL-2, zmniejszenie stanu zapalnego, zbliżne z efektami zależnymi od receptora adenozyiny [19].

Zastosowanie metotreksatu w leczeniu

MTX specyficznym zakłóca podział komórek mitotycznych. Stan kliniczny, w którym zachodzi szybki podział komórek, obejmuje chorobę nowotworową, choroby autoimmunologiczne i ciążę [24].

Chemioterapia

Był to pierwszy lek stosowany jako pojedynczy środek w leczeniu raka (rak kosmówki) [2, 19].

Obecnie MTX jest powszechnie stosowany w połączeniu z innymi lekami w leczeniu wielu nowotworów, do których zaliczają się m.in. [18]:

- ostra białaczka limfoblastyczna,
- ostra białaczka szpikowa,
- białaczka opanowa,
- białaczka limfocytowa,
- przewlekła białaczka szpikowa,
- pierwotny chłoniak OUN,
- chłoniaki nieziarnicze,
- zaawansowany ziarniak grzybiasty,
- kostniakomięsak, który nie rozprzestrzenił się na inne części ciała lub po pierwotnej operacji guza,
- rak piersi,
- rak macicy,
- rak sutka,
- rak płuc,
- guzy mózgu,
- wątrobiak,
- niektóre nieoperacyjne typy raka głowy, szyi i przetyku,
- rak żołądka,
- rak prostaty,
- rak pęcherza,
- i wiele innych nowotworów.

Aktywność MTX jest najbardziej widoczna w aktywnie dzielących się komórkach, głównie w fazie S cyklu komórkowego, zatem wysoce proliferujące komórki nowotworowe są najbardziej podatne na cytotoksyczne działanie tego leku [19].

Jest on również częścią kilku schematów skojarzonych, takich jak schemat FAMTX (5-fluorouracyl, doksorubicyna i MTX w dużych dawkach) w leczeniu raka żołądka, schemat CMF (cyklofosfamid, MTX i 5-fluorouracyl) w leczeniu uzupełniającym i przerzutowym raku piersi oraz schemat MVAC (MTX, winblastyna, doksorubicyna i cyklofosfamid) w zaawansowanym raku pęcherza moczowego [3].

Choroby autoimmunologiczne

Metotreksat jest stosowany jako lek modyfikujący przebieg choroby m.in. w [2, 17–19, 25, 26]:

- reumatoidalnym zapaleniu stawów,

- młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów,
- wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów,
- zapaleniu skórno-mięśniowym,
- młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym,
- łuszczycy,
- łuszczycowym zapaleniu stawów,
- toczniu rumieniowatym układowym,
- sarkoidozie,
- twardzinie układowej,
- egzemie,
- wielu postaciach zapalenia naczyń.

Mimo że został pierwotnie zaprojektowany jako lek do chemioterapii (przy użyciu dużych dawek), w małych dawkach jest ogólnie bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem w leczeniu niektórych chorób autoimmunologicznych. Ze względu na swoją skuteczność, w małej dawce jest terapią pierwszego rzutu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą i autoimmunologiczną chorobą dotykającą około 1% ludzi, z najwyższą częstością między 40 a 70 rokiem życia [17]. RZS jest przewlekłym schorzeniem tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, objawiającym się bólem, sztywnością i obrzękiem stawów, głównie dłoni i stóp, ale zapalenie często dotyka innych stawów. Nielezione prowadzi do uszkodzenia stawów i ciężkiej niepełnosprawności, a także uszkodzenia wielu narządów, a nawet przedwczesnej śmierci. Etiologia tej choroby wciąż nie jest w pełni poznana, ale wiąże się ze złożoną wzajemną zależnością czynników środowiskowych i genetycznych. RZS jest chorobą przewlekłą wywołaną przez określony antygen i przez nadreaktywne limfocyty T pamięci, które odgrywają kluczową rolę w nieswoistym procesie zapalnym. Samoczynna aktywacja komórek T pamięci powoduje ciągłe nasilanie się choroby. Te limfocyty uwalniają cytokiny w postaci interferonu gamma (IFN- γ) i interleukiny 2 (IL-2), które dodatkowo aktywują monocyty i makrofagi, uwalniając kolejne interleukiny 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor α* , TNF- α) i czynniki wzrostu. Istnieją trzy główne grupy leków stosowanych w leczeniu RZS: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy i leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby. Dwie pierwsze grupy mają na celu jedynie zmniejszenie objawów; jednakże, nowoczesne schematy leczenia mają na celu osiągnięcie remisji choroby i wprowadzenie DMARD (*disease-modifying antirheumatic drug*, lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby) we wczesnej fazie leczenia. Rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) tak szybko, jak

to możliwe po postawieniu diagnozy, przynosi pacjentowi znaczne korzyści kliniczne i funkcjonalne [19].

Nie wszyscy pacjenci chorujący na RZS pozytywnie reagują na leczenie metotreksatem, ale liczne badania i przeglądy systematyczne wykazały, że większość osób otrzymujących go przez okres do jednego roku odczuwało mniejszy ból, funkcjonowało lepiej, miało mniej obrzękniętych i wrażliwych stawów oraz mniejsze nasilenie pozostałych objawów choroby. Diagnostyka rentgenowska wykazała również, że postęp choroby spowalniał lub zatrzymywał się u wielu osób otrzymujących metotreksat, przy czym postęp został całkowicie zahamowany u około 30% osób otrzymujących lek [27]. Stwierdzono, że u osób chorujących na RZS leczonych metotreksatem istnieje mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak niedokrwienia mięśnia sercowego (zawały serca) i udary mózgu [28].

Stosowanie metotreksatu w połączeniu ze środkami anty-TNF okazało się skuteczne w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [29].

Dermatologia to kolejna dziedzina, w której MTX jest szeroko i z powodzeniem stosowany. Zgodnie z zaleceniami lek można podawać doustnie lub pozajelitowo we wstrzyknięciu, a pierwsze efekty leczenia MTX pojawiają się zwykle po 2–6 tygodniach. Zgodnie z literaturą, MTX był efektywnie stosowany w leczeniu chorób skóry, np. liszaja płaskiego [19].

Inną ogólnoustrojową chorobą zapalną jest sarkoidoza – wieloukładowa choroba o nieznanym etiologii, charakteryzująca się ziarniniakowym zapaleniem. Zwykle jest to łagodna choroba, jednak może być śmiertelna z powodu poważnych powikłań. Oprócz wpływu na płuca, sarkoidoza objawia się zmianami w węzłach chłonnych, skórze i oczach, ale może również wpływać na układ mięśniowo-szkieletowy. Terapią pierwszego rzutu w leczeniu sarkoidozy są kortykosteroidy, ponieważ wydają się one mieć najlepszą i najszybszą skuteczność. Ze względu na częste stosowanie kortykosteroidów, które wiąże się z większą częstością działań niepożądanych, ważne miejsce zajmują leki drugiego rzutu. Obejmują one MTX, leflunomid i antagonistów TNF- α . W przypadkach, gdy pacjent nie jest kandydatem do leczenia kortykosteroidami, MTX jest terapią z wyboru, szczególnie u pacjentów z chorobami przewlekłymi. W późnych latach 60. stwierdzono, że MTX jest korzystny w leczeniu sarkoidozy płucnej. Okazało się, że jest lepszą alternatywą dla kortykosteroidów, gdyż cechuje go lepszy profil toksyczności i wysoki wskaźnik akceptacji wśród pacjentów [3].

Podczas ciąży

Metotreksat to także środek poronny. Jest również stosowany w leczeniu ciąży pozamacicznych, pod warunkiem, że jajowód nie pękł oraz w leczeniu ciążyowej choroby trofoblastycznej [18, 30].

Droga podania i dawkowanie

MTX jest stosowany w sposób zależny od dawki w leczeniu różnych typów nowotworów oraz chorób autoimmunologicznych, zapalnych i/lub reumatycznych [18].

Początkowo podawano go w dużych dawkach (do 1000 mg pojedynczej dawki) w leczeniu białaczki. Wysoką dawkę MTX definiuje się jako dawkę wyższą niż 500 mg/m². Dawki wahają się od 12 mg dooponowo i 20 mg/m² doustnie, domięśniowo lub dożylnie jako chemioterapia podtrzymująca do dawek sięgających 33000 mg/m² dożylnie w innych wskazaniach [3]. W onkologii metotreksat charakteryzuje się dużą zmiennością stosowanych dawek, w zależności od rodzaju guza i profilu pacjenta [1]. Obecnie MTX w dużych dawkach stosuje się w leczeniu pacjentów chorych na chłoniaka i raka kosmówki oraz w leczeniu podtrzymującym ostrej białaczki limfoblastycznej [3].

W leczeniu zapalnych chorób autoimmunologicznych MTX jest powszechnie podawany doustnie w pojedynczej tygodniowej dawce. W praktyce klinicznej leczenie rozpoczyna się od dawki 10 mg/tydzień, ze zwiększeniem o 5 mg co 2–4 tygodnie do maksymalnej dawki 20–30 mg/tydzień, w zależności od odpowiedzi klinicznej lub nietolerancji. Stosowanie pozajelitowe MTX, szczególnie w postaci wstrzyknięcia podskórnego (SC), zyskało ostatnio duże zainteresowanie i jest bardziej korzystne niż droga doustna. Wykazano, że SC MTX ma większą skuteczność kliniczną i lepszą tolerancję w porównaniu z postacią doustną. Podawanie SC MTX jest obecnie zalecane w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej lub nietolerancji doustnego MTX. [14]

W 2004 r. w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS), niereagującym na standardowe dawki doustnego MTX (8–12,5 mg/m² na tydzień), porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pośredniej pozajelitowej dawki MTX (15 mg/m²/tydzień) przy wyższej dawce (30 mg/m²/tydzień) i stwierdzono, że MTX wywiera maksymalny efekt terapeutyczny przy 15 mg/m²/tydzień, podczas gdy dalszy wzrost do 30 mg/m²/tydzień nie poprawia jego skuteczności [13].

Dawki tygodniowe metotreksatu są korzystne w przypadku leczenia trwającego od 12 do 52 tygodni [31].

Należy podkreślić, że chociaż dawki metotreksatu są ustalone w leczeniu chorób autoimmunologicznych, są one dostosowywane na podstawie szacowanej powierzchni ciała w onkologii z powodów empirycznych i historycznych [1].

Możliwe działania niepożądane

MTX jest uważany za bezpieczny lek. Jednak jego stosowanie jest często utrudnione przez bardzo częste działanie niepożądane, głównie nietolerancję żołądkowo-jelitową [13].

Podobnie jak w przypadku wielu środków chemioterapeutycznych, MTX ma szereg potencjalnych skutków ubocznych, od łagodnych do zagrażających życiu [18].

Odsetek przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 16% [31]. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się [1, 15, 26]:

- hepatotoksyczność,
- wrzodziejące zapalenie jamy ustnej,
- zapalenie jamy ustnej,
- leukopenię, a tym samym predyspozycję do zakażeń,
- nudności,
- wymioty,
- bóle brzucha,
- bóle głowy,
- zmęczenie,
- gorączkę,
- zawroty głowy,
- utratę apetytu,
- toksyczność hematologiczną,
- zapalenie błony śluzowej,
- zapalenie płuc,
- zaburzenia czynności nerek.

Ich nasilenie jest związane z dawką, chorobami współistniejącymi i powiązanymi z nimi stosowanymi równocześnie lekami lub czynnikami środowiskowymi. Poważnemu zatruciu metotreksatem w kontekście opóźnionej eliminacji można zaradzić poprzez podanie, kosztownego środka ratującego, glukarpidazy (zwanej także karboksypeptydazą), enzymu, który hydrolizuje antyfolian w surowicy i kwas folinowy, L-izomer (leukoworyna), który chroni zdrowe tkanki na poziomie wewnątrzkomórkowym (przywrócenie zmniejszonej puli folianów) [1].

Co ciekawe, stwierdzono, że podawanie MTX jest związane z wyraźnym osłabieniem u pacjentów. Jest to prawdopodobnie spowodowane uwalnianiem adenozyiny w OUN. Wiadomo, że adenozyina ma właściwości neuromodulacyjne, a jej kumulacja w OUN jest związana z bólami głowy, nudnościami i sennością [14].

Innymi poważnymi możliwymi działaniami niepożądanymi są uszkodzenia neurologiczne

i utrata pamięci [32]. Neurotoksyczność metotreksatu może wynikać z jego zdolności do przekroczenia bariery krew-mózg i następczego uszkodzenia neuronów w korze mózgowej [33].

Ponadto wiadomo, że MTX zakłóca wytwarzanie metioniny z homocysteiny. Nadmiar homocysteiny może wywoływać stres retikulum endoplazmatycznego i sprzyjać gromadzeniu się tłuszczu w wątrobie. Homocysteina może również aktywować cytokiny prozapalne i komórki gwiaździste wątroby, prowadząc do zwłóknienia wątroby [14].

Najważniejszymi działaniami niepożądanymi są mielosupresja i zwłóknienie wątroby. Pierwsza, zależna od dawki, jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu MTX [16].

Inne objawy ze strony przewodu pokarmowego obejmują zapalenie jamy ustnej, zapalenie dziąseł, biegunkę i wrzody z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub bez. Nefrotoksyczność jest również niepokojąca podczas stosowania MTX i może powodować czasami śmiertelne toksyczne poziomy MTX we krwi [18].

Zgłaszano również występujące u części pacjentów niepożądane reakcje ośrodkowego układu nerwowego na metotreksat, zwłaszcza gdy podawano go dooponowo (bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego), które obejmowały mieloopatie i leukoencefalopatie. Ponadto, podawanie MTX może powodować różne skórne skutki uboczne, szczególnie gdy podaje się go w dużych dawkach [34].

Chociaż metotreksat w chorobach autoimmunologicznych jest przyjmowany w niższych dawkach niż w przypadku raka, nadal powszechnymi działaniami niepożądanymi są [26, 35, 36]:

- wypadanie włosów,
- nudności,
- bóle głowy,
- pigmentacja skóry.

Metotreksat jest teratogeny i przenika do mleka matki, dlatego zdecydowanie zaleca się przerwanie kuracji MTX na co najmniej 3 miesiące przed planowaniem ciąży lub w czasie ciąży (lek kategorii X) i przez pewien czas po urodzeniu. MTX może spowodować ciężkie i nieodwracalne zaburzenia spermatogenezy, dlatego mężczyznom leczonym MTX nie zaleca się poczęcia dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. [37, 38].

Suplementacja folianami – kwasem foliowym (FA) lub folinowym – może zmniejszyć skutki uboczne terapii MTX [16].

Warto zaznaczyć, że interakcje lek-lek reprezentują najczęstsze przyczyny działań niepożądanych, szczególnie u osób starszych [17].

Interakcje z lekami

Interakcje między lekami obejmujące metotreksat są przyczyną poważnych działań niepożądanych ze względu na opóźnione wydalenie antyfolianu i, rzadziej, zmniejszoną skuteczność w stosunku do nieoptymalnej ekspozycji. Częstość występowania farmakokinetycznych interakcji między lekami potencjalnie wpływających na dyspozycję i aktywność leku przeciwnowotworowego wynosi około 1–4,5% u pacjentów poddawanych chemioterapii. Interakcje między lekami a metotreksatem mogą wystąpić w przypadku środków, które zwiększają lub hamują ekspresję lub aktywność transporterów leków, to znaczy zmieniają drogi wydalenia wątroby i nerek [1].

Stwierdzono, że aminoglikozydy, neomycyna i paromomycyna zmniejszają wchłanianie metotreksatu z przewodu pokarmowego. Probenecyd hamuje wydalenie metotreksatu, co zwiększa ryzyko toksyczności metotreksatu. Ponadto, retinoidy i trimetoprim oddziałują z metotreksatem, powodując odpowiednio hepatotoksyczność i hematotoksyczność. Podtlenek azotu wzmacnia zaś hematotoksyczność metotreksatu. Inne leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyny, mogą nasilać działanie hematologiczne metotreksatu, a tym samym potencjalnie prowadzić do toksyczności [39]. Indometacyna, ketoprofen, naproksen oraz diklofenak konkurują z MTX o wydzielanie kanalikowe za pośrednictwem HOAT-3 i w związku z tym zmniejszają wydalenie MTX wraz ze wzrostem częstości działań niepożądanych. Etoroksyb jest zdolny do hamowania HOAT-3 w sposób konkurencyjny i zależny od dawki. Skutkiem tego jest zmniejszone wydalenie MTX wraz ze wzrostem częstości działań niepożądanych [17]. Stosowanie niskich dawek w skojarzeniu z NLPZ, takimi jak aspiryna lub środki przeciwbólowe, takie jak paracetamol, jest stosunkowo bezpieczne u osób leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, o ile jest odpowiednio monitorowane [40]. W licznych opisach przypadków stwierdzono jednak, że NLPZ w połączeniu z metotreksatem mogą doprowadzić do śmierci [39]. W onkologii zwiększone narażenie i ciężka toksyczność na metotreksat w dużych dawkach (zakres: 0,8–3,2 g/m²) był związany z jednoczesnym stosowaniem ketoprofenu (podawanego doustnie lub doodbytniczo) [1]. Poza tym stwierdzono, że inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol i przeciwdrgawkowy lek walproinian, zwiększają stężenia metotreksatu w osoczu, podobnie jak środki nefrotoksyczne, takie jak cisplatyna, kolestyramina i dantrolen [39]. Odnotowano wzrost ryzyka infekcji podczas leczenia

skojarzonego z MTX i środkami przeciw czynnikowi martwicy nowotworów α . (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab, pegol). Badanie eksperymentalne wykazało, że doustne leczenie deksametazonem zmniejsza klirens żółciowy MTX o 53%, powodując zaburzenia czynności wątroby [17]. Leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital i karbamazepina) zmniejszają stężenie metotreksatu [1].

Podsumowanie

W niniejszym przeglądzie dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat metotreksatu, strukturalnego analogu kwasu foliowego, który jest jednym z najskuteczniejszych i najszerzej stosowanych leków do leczenia ciężkich i opornych postaci chorób neurologicznych i autoimmunologicznych oraz wielu rodzajów nowotworów. Skrupulatnie przeanalizowano literaturę naukową, aby opisać m.in. mechanizmy działania MTX i jego zastosowania. Analiza danych literaturowych wskazuje, że MTX jest dobrze znanym lekiem modyfikującym przebieg choroby i lekiem przeciwnowotworowym. Ponadto, nieprzerwanie od lat 50. XX wieku MTX cieszy się dużym zainteresowaniem jako lek przeciwzapalny i immunosupresyjny. Jego skuteczność w terapii niskodawkowej jest na tyle wysoka, że stał się on podstawowym związkiem z kategorii DMARD. MTX jest szeroko stosowany w reumatoidalnym zapaleniu stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów i innych chorobach zapalnych, np. sarkoidozie. Niski koszt w połączeniu z dobrą długoterminową skutecznością i profilem bezpieczeństwa uzasadnia stosowanie MTX jako leku pierwszego rzutu, modyfikującego przebieg choroby lub pozwalającego zmniejszyć częstotliwość podawania i dawki leków steroidowych w wielu z tych chorób. Lek ten stał się złotym standardem w leczeniu RZS, wykazując większą skuteczność i bezpieczeństwo niż inne syntetyczne DMARD, podczas gdy leki biologiczne stały się jedynie uzupełnieniem aplikacji MTX. W leczeniu ciężkich stanów zapalnych i chorób autoimmunologicznych (łuszczyca, miastenia) ważną rolę odgrywa działanie prowadzące do miejscowego wzrostu stężenia adenozyiny w miejscu zapalenia, a także specyficzne działanie immunosupresyjne MTX. Zastosowanie i skuteczność metotreksatu w leczeniu chorób reumatycznych prawdopodobnie ulegnie dalszej poprawie dzięki lepszemu zrozumieniu farmakologii i przeciwwapalnych mechanizmów działania tego leku. Lepsze zrozumienie mechanizmów działania metotreksatu może prowadzić do bardziej odpowiednich schematów leczenia.

MTX jako lek ma plejotropowy mechanizm działania. Wpływa na metabolizm komórek nowotworowych poprzez hamowanie enzymu odpowiedzialnego za metabolizm kwasu foliowego, co prowadzi do niedoboru kwasu foliowego w komórkach i ich śmierci.

Mechanizmy toksyczności MTX pozostają niejasne. Niektóre skutki uboczne, takie jak cytoopenia, nietolerancja żółdkowo-jelitowa i zapalenie jamy ustnej, przypominają objawy niedoboru kwasu foliowego i można im zapobiegać lub łagodzić poprzez suplementację kwasu foliowego lub folinowego. Toksyczności niezwiązane z niedoborem kwasu foliowego obejmują guzki, zwłóknienie płuc, letarg, zmęczenie i niewydolność nerek. Zrozumienie molekularnych mechanizmów działania MTX może pomóc w wyjaśnieniu wielu działań niepożądanych będących efektem przyjmowania MTX.

Stosowanie MTX w dużych dawkach w terapiach onkologicznych zwykle wiąże się z poważnymi skutkami ubocznymi, nawet zagrażającymi życiu pacjentów. Jednak długotrwałe stosowanie MTX w małych dawkach może również spowodować wystąpienie poważnych skutków ubocznych. Suplementacja kwasu foliowego pomaga zmniejszyć toksyczność MTX.

Znaczenie badań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii u pacjentów leczonych MTX jest również związane z ryzykiem interakcji lek-lek, które mogą zwiększać toksyczność MTX. Aby zapobiec rozwojowi interakcji tego typu, ważne jest zmniejszenie dawki MTX lub leków, które są podawane jednocześnie. W przypadku występowania działań niepożądanych podczas leczenia przydatna jest ocena stężenia leków w osoczu. Po wchłonięciu MTX jest wiązany z albuminami surowicy w celu jego dystrybucji, a zatem może zostać wyparty przez inne leki, które są podawane jednocześnie. Klirens nerkowy MTX może być zmniejszony przez NLPZ lub leki modyfikujące przebieg choroby, podczas gdy ryzyko toksyczności wątroby i supresji szpiku kostnego jest zwiększone podczas leczenia lekami o podobnych działaniach niepożądanych. Podsumowując, podczas leczenia MTX należy wziąć pod uwagę ryzyko interakcji lek-lek, które mogą zwiększać ryzyko hepatotoksyczności, nefrotoksyczności, mielotoksyczności i innych skutków toksycznych.

MTX był stosowany od ponad 60 lat w leczeniu różnych chorób autoimmunologicznych z taką samą lub większą skutecznością jak większość innych syntetycznych DMARD, np. AZT (azydotymidyna), a także jest stosowany samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i nadal cieszy się dużym zainteresowaniem badaczy i lekarzy na całym świecie.

Piśmiennictwo

- Levêque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4(6): 743–50.
- Abolmaali SS, Tamaddon AM, Dinarvand R. A review of therapeutic challenges and achievements of methotrexate delivery systems for treatment of cancer and rheumatoid arthritis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71(5): 1115–1130.
- Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*. 2020; 47(6): 4699–708. Dostępny w internecie <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05481-9>. Dostęp 15.05.2020.
- Sneader, Walter (2005). *Drug Discovery: A History*. John Wiley & Sons. p. 251.
- Kremer JM. Still trying to understand methotrexate. *J Rheumatol*. 2014; 41(11): 2099–2101.
- Meyer LM, Miller FR, Rowen MJ, Bock G, Rutzky J. Treatment of Acute Leukemia with Amethopterin (4-amino, 10-methyl pteroyl glutamic acid). *Acta Haematologica*. 1950; 4(3): 157–167.
- Wright JC, Prigot A, Wright BP, Weintraub S, Wright LT. An evaluation of folic acid antagonists in adults with neoplastic diseases. A study of 93 patients with incurable neoplasms. *J Natl Med Assoc*. 1951; 43(4): 211–240.
- Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(3): 145–154. Dostępny w internecie <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0373-9>. Dostęp 17.02.2020.
- Corey EJ, Czakó B, Kürti L. *Molecules and Medicine*. Wiley, 2007, s. 46. ISBN 978-0-470-22749-7.
- Li MC, Li R, Spencer DB. Effect of methotrexate upon choriocarcinoma. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956; 93 (2): 361–366.
- Wright JC, Gumpert SL, Golomb FM. Remissions produced with the use of methotrexate in patients with mycosis fungoides. *Cancer Chemother Rep*. 1960; 9: 11–20.
- Wright JC, Lyons M, Walker DG, Golomb FM, Gumpert SL, Medrek TJ. Observations on the use of cancer chemotherapeutic agents in patients with mycosis fungoides. *Cancer*. 1964; 17(8): 1045–1062.
- Čalasan MB, Thurlings RM, Wulfraat NM, Prakken BJ. Translational medicine from bedside to bench and back again: Methotrexate revisited. *Int J Clin Rheumatol*. 2013; 8(2): 291–306.
- Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20).
- Ośrodek Referencyjny ds. Metodologii Statystyki Leków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) w Norweskim Instytucie Zdrowia Publicznego (<http://www.whocc.no>).
- Baran W, Batycka-Baran A, Zychowska M, Bieniek A, Szepletowski JC. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(8): 1015–1021.
- Patanè M, Ciriaco M, Chimirri S, Ursini F, Naty S, Grebbiale RD, et al. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Pharmacol Sci*. 2013.
- Diana R. Mager, DNP, RN-BC. 2014; (March 2015): 139–41.
- Koźmiński P, Halik PK, Chesori R, Gniazdowska E. Overview of dual-acting drug methotrexate in different neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10).
- Goodsell DS. The Molecular Perspective: Methotrexate. *Oncologist* 1999; 4(4): 340–341.
- Wessels JAM, Huizinga TWJ, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47(3): 249–255.
- Böhm I. Increased peripheral blood B-cells expressing the CD5 molecules in association to autoantibodies in patients with lupus erythematosus and evidence to selectively down-modulate them. *Biomed Pharmacother* 2004; 58(5): 338–343.
- Brody M, Böhm I, Bauer R. Mechanism of Action of Methotrexate: Experimental Evidence that Methotrexate Blocks the Binding of Interleukin 1 β to the Interleukin 1 Receptor on Target Cells. *Clin Chem Lab Med*. 1993; 31(10): 667–674.
- Khan ZA, Tripathi R, Mishra B. Methotrexate: A detailed review on drug delivery and clinical aspects. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012; 9(2): 151–169.
- Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Methotrexate: underused and ignored? *Digestive Diseases* 2012; 30 Suppl 3: 112–118.
- Rossi S, ed. (2013). *Australian Medicines Handbook* (2013 ed.). Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust.

27. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2013; 124: 16–25.
28. Marks JL, Edwards CJ. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2012; 4(3): 149–157.
29. Herfarth HH. Methotrexate for Inflammatory Bowel Diseases – New Developments. *Dig Dis.* 2016; 34(1–2): 140–146.
30. Mol F, Mol BW, Ankum WM, Van Der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2008.
31. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998; (6).
32. Hafner D. Lost in the Fog: Understanding ‘Chemo Brain’. *Nursing.* 2009; 39(8): 42–45.
33. Brayfield A, ed. (6 January 2014). “Methotrexate”. Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. Retrieved 12 April 2014.
34. Scheinfeld N. Three cases of toxic skin eruptions associated with methotrexate and a compilation of methotrexate-induced skin eruptions. *Dermatology Online Journal* 2006; 12(7): 15.
35. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: A mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* 2005; 57(2): 163–172.
36. Kwok CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA, O’Dell JR, Robbins ML, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update – American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(2): 328–346.
37. Gromnica-Ihle E, Krüger K. Use of methotrexate in young patients with respect to the reproductive system. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28 (5 Suppl 61): S80–4.
38. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate: An old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(11): 1519–1530.
39. Rajagopalan PTR, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(21): 13481–13486.
40. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11).