

Nežádoucí účinky methotrexátu při podávání nízkých dávek

MUDr. Alena Stumpfová

Kožní oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Methotrexát (MTX) je antagonist kyseliny listové se širokým spektrem použití v léčbě (hemato)onkologických, kožních, revmatologických a jiných autoimunitních onemocnění. Od roku 1971 je schválen v léčbě těžkých a generalizovaných forem psoriázy, své uplatnění našel i v léčbě jiných chronických kožních nemocí. Ačkoliv se jedná o lék efektivní a vzhledem k jeho variabilitě užití jedinečný, známé jsou také jeho nežádoucí účinky (NÚ). Vzhledem k absenci specifických markerů toxicity MTX nelze předem stanovit jejich výskyt. Při dodržení určitých pravidel dávkování a monitoringu léčby je MTX lék bezpečný a dobře tolerovaný. Tento článek se zaměřuje na popis těch nejčastějších a nejzávažnějších NÚ při podávání nízkých dávek, specifikuje jejich úskalí a popisuje preventivní a terapeutická opatření tak, aby MTX mohl být specializovanými ambulantními lékaři a pacienty bez obav používán.

Klíčová slova: methotrexát, nízké dávky, nežádoucí účinky, vedlejší účinky.

Side effects of methotrexate at low doses

Methotrexate (MTX) is a folic acid antagonist with a broad spectrum of use in the treatment of (haemato)oncological, dermatological, rheumatological and other autoimmune diseases (E, B). Since 1971, it has been approved in the treatment of severe and generalized forms of psoriasis, and has also found its utilization in the treatment of other chronic skin diseases. Although it is a very effective drug and, given its variability of use, unique, its numerous adverse effects (AEs) are also known. Due to the lack of specific markers of MTX toxicity, their occurrence cannot be predicted. However, it is safe and well tolerated if certain dosing and treatment monitoring rules are followed. This article focuses on the description of the most common and serious AEs in low-dose administration, specifies their pitfalls and describes preventive and therapeutic arrangements so that MTX can be used by physicians and patients without concern.

Key words: methotrexate, low dose, adverse effects, side effects.

Úvod

MTX patří do skupiny cytostatik, působí jako antagonist kyseliny listové. Kompetitivně se váže na thymidylát syntetázu a dihydrofolát reduktázu (DHFR), což v konečném důsledku vede k poruše syntézy purinů a thymidinu a následné inhibici syntézy a reparačních mechanismů deoxyribonukleové kyseliny (DNA) (1) a buněčné replikace v rychle se množících buňkách (2, 3). Dochází k indukci apoptózy buňky. Antimetabolické a antiproliferační

účinky uplatňující se v onkologické terapii se projevují při vysokých dávkách (nad 1000 mg/m²). U dávek nízkých (5–25 mg týdně) působí MTX spíše imunomodulačně a protizánětlivě. Tohoto účinku se využívá v léčbě kožních, revmatologických, gastroenterologických a řady autoimunitních chorob a také ve specifických indikacích v onkologii nebo gynekologii.

V organismu prodělává MTX dvojí biotransformaci: 1) extracelulární (v játrech) – v játrech vzniká metabolit 7-hydroxymethotrexát (7-OH

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Dermatol. praxi.* 2024;18(4):172-176

<https://doi.org/10.36290/der.2024.034>

Článek přijat redakcí: 2. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 10. 2024

MUDr. Alena Stumpfová

alena.stumpfova@kzcr.eu

MTX) a 2) intracelulární (v cílových buňkách) – po vstupu MTX do buňky dochází k připojení glutamátových zbytků na MTX za vzniku polyglutamátu MTX (MTX PG) (4), který má ve srovnání s MTX mnohem delší eliminační poločas (2–3 týdny). Pomáhá tak udržovat cytotoxické nebo imunosupresivní koncentrace a umožňuje intermitentní dávkování MTX jednou týdně (5). Farmakodynamické účinky vykazuje jak samotný MTX, tak i jeho metabolity (4). Metabolit 7-OH MTX má nižší aktivitu než MTX (5) a jeho vyšší koncentrace v plazmě mohou způsobit nedostatečnou účinnost léčby (4, 5). Má také vyšší toxicitu a koreluje s nefro- i hepatotoxicitou (4). Metabolit MTX PG výrazněji blokuje odbourávání 5- aminoimidazol- 4- karboxamid ribonukleotidu (AICAR), což vede ke sníženému odbourávání adenosinu. Vlivem hromadění adenosinu v buňce dochází ke zvýšení syntézy kolagenu, snížení produkce metaloproteináz a v konečném výsledku vzniká fibróza. Adenosin svým účinkem působí také inhibičně na lymfocyty (4). V toxicitě MTX se uplatňuje také oxidační stres vzniklý peroxidací lipidů působením MTX PG. Dochází k degeneraci buněčných membrán s uvolněním obsahu do extracelulární tekutiny (což může být hlavní příčinou zvýšení AST a ALT v séru). Vzniká zánětlivý stav podporovaný cytokiny, jako jsou tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), nukleární faktor kappa B (NF κ B) a interleukin 6 (IL-6), IL-beta 1, IL-12 aj. (6). K progresi oxidačního stresu přispívá i aktivace MTHFR s následnou akumulací intracelulárních a plazmatických hladin homocysteinu. Přetrvávání tohoto stavu může postupně vést až k fibróze (6). MTX působí řadou dalších účinků, ale jejich role v mechanismu toxicity není zcela prozkoumána.

Jedním z úskalí je správné dávkování MTX – v nízkých dávkách se podává 1× týdně, což při záměně s každodenním užíváním může vést k závažné toxicitě až fatálnímu poškození pacienta (7). Pacienti užívající chronicky nízké dávky MTX by měli ke snížení rizika NÚ užívat 1 mg kyseliny listové denně, a to 24 hodin po užití poslední dávky MTX (8). Dávka může být dle potřeby navýšena až na 5 mg denně. Kyselina listová může být také podávána každý den, některá data však udávají menší účinnost při tomto dávkovacím schématu (8). Za rok 2022 přijal SÚKL celkem 30 hlášení podezření na nežádoucí účinek (7), z čehož 1 případ vedl ke smrti.

Ve 20 případech se jednalo o očekávané NÚ, 5 z nich bylo neočekávaných, kdy pacienti užívali kromě MTX další léčivo, které mohlo reakci způsobit. Tři případy souvisely s nedostatečnou účinností. Ve 2 případech se jednalo o chybné podání léku 1× denně místo 1× týdně (7).

Nežádoucí účinky

MTX podávaný chronicky v nízkých dávkách může vyvolávat řadu nežádoucích účinků s širokou škálou závažností, jejichž profil se výrazně liší v závislosti na dávce, délce, způsobu podávání a léčebném schématu (9, 10). Většina z nich je při včasném rozpoznání reverzibilní (11). S jedním či více příznaky v různé intenzitě se setká většina pacientů (9, 11–17):

- gastrointestinální příznaky: bolesti břicha, nevolnost, zvracení, nechutenství
- ulcerózní stomatitida, mukozitida, makulózní exantém na končetinách
- příznaky neurotoxicity: bolesti hlavy, únava, změny nálad (např. podrážděnost, pláč, agresivita (18)), neschopnost koncentrace, malátnost
- myelosuprese, elevace jaterních enzymů, bilirubinu, zvýšená clearance kreatininu
- febrilie polékové etiologie – nutno vyloučit infekční příčinu, myalgie

Tab. 2. Rizikové faktory podávání MTX (6, 19, 21, 23)

■ Renální insuficience ■ Choroby plic a jater ■ Vysoký věk ■ Nedostatek kyseliny listové ■ Hypoalbuminémie ■ Alkohol ■ Diabetes mellitus špatně kompenzovaný ■ Homocysteinémie ■ Polymorfismus methylenetetrahydrofolát reduktázy (B, D) ■ Obezita ■ Hypoalbuminémie
--

NÚ, které vznikají krátce po užití léku, jsou označeny jako tzv. podávkové (post-dosing) reakce (13). Většina z nich odezní do několika dní nebo se upravuje symptomaticky. V prevenci a zmírnění potíží se používá několik postupů (13) (Tab. 1). Přesto nemusí být kompenzace těchto NÚ dostatečná a přidat se mohou obavy spojené se strachem i před užitím MTX, což může být i příčinou poddávkování léku nebo předčasného ukončení léčby (13).

Závažné nežádoucí reakce, vedoucí případně ke smrti, jsou při nízkých dávkách MTX vzácné (9, 13). Jedná se především o projevy hepatotoxicity, myelosuprese nebo intersticiální pneumonie. Riziko nefrotoxicity s přechodem do renálního selhání, ohrožující pacienty léčnými vysokými dávkami, je u nízkodávkového režimu mizivé (9). Mimo výše zmíněné NÚ se mohou objevit i jiné příznaky zahrnující kardiiovaskulární, neurologické nebo reprodukční komplikace a jiné. Toxicitu MTX zvyšuje řada faktorů (Tab. 2), včetně hepatotoxických léků (11, 19), (Tab. 3), proto je při zvažování vhodnosti léčby MTX u pacientů s výše uvedenou problematikou zapotřebí zvýšené opatrnosti. Kontraindikace podávání MTX jsou uvedeny

Tab. 3. Lékové interakce zvyšující toxicitu MTX (30)

■ ATB (např. ciprofloxacin, trimethoprim-sulfometoxazol, sulfonamidy, penicilin, tetracykliny) ■ Retinoidy ■ Nesteroidní protizánětlivé léky ■ Barbituráty ■ Kolchicin ■ Etanol ■ Fenytoin ■ Probenecid ■ Sulfonyleurea ■ Thiazidy ■ Furosemid ■ Sulfasalazin ■ Retinoidy ■ Cyklosporin ■ Leflunomid ■ Azathioprin

Tab. 1. Postupy pro snížení post-dosing reakcí (9, 14)

	Poznámka
Rozdělení celkové dávky MTX na 2 dávky denně	
Suplementace kyseliny listové 24 hodin po poslední dávce	
Přechod na subkutánní (s.c.) formu podávání	k datu vydání tohoto článku není s.c. forma hrazena v indikaci psoriázy a jiných kožních nemocí kromě sarkoidózy
Vynechání nesteroidních antiflogistik v den užití MTX	
■ inhibitory protonové pumpy nebo ■ blokátory histaminových H2 receptorů	■ např. omeprazol 20–40mg p.o. ■ např. famotidin 10–20mg p.o. ■ podávání většinou cyklicky v týdenních intervalech v návaznosti na MTX – den před, v den užití MTX a den poté

v tabulce 4. K zajištění co nejvyšší bezpečnosti léku při kontrolách vyšetřujeme celkový stav pacienta, sledujeme plicní symptomatologii (kašel, dušnost, febrilie) a známky pancytopenie (kašel, dušnost, febrilie, cyanóza, stomatitida, krvácení). Přehled vyšetření před zahájením a během léčby je uveden v tabulce 5.

Mukokutánní nežádoucí účinky

Kožní a slizniční příznaky toxicity nebo hypersenzitivity na MTX jsou různorodé. Vyskytují se nespecifické reakce přecitlivělosti typu toxoalergického polékového exantému, fotosenzitivity nebo jiných polékových reakcí kůže včetně těch závažných (erythema multiforme, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Mezi další kožní erupce patří stomatitida s erozemi až ulceracemi

v ústní dutině, především na rozhraní suché a vlhké sliznice rtů, kde se nachází rychle proliferující buňky (Obr. 1, 2). V kombinaci imunomodulačního účinku MTX (ale i jiného imunosupresivního agens) s jinými faktory, např. s imunosenescencí nebo léčbou jinými imunosupresivy, může vzniknout Epstein Baar virus (20) – pozitivní mukokutánní vřed – relativně nedávno popsaná nová klinicko-patologická jednotka (21) (Obr. č. 3, 4, 5). Vzniká na sliznici orofaryngu, na kůži nebo na sliznici gastrointestinálního traktu (20) při narušení rovnováhy paměťových B-lymfocytů jedince s dosud asymptomatickou přítomností EBV v organismu jedince. Dochází k lymfoproliferaci různých buněčných klonů se vznikem ulcerací (21). V r. 2016 tato diagnóza získala uznání jako nová jednotka v revizi klasifikace Světové zdravotnické organizace (21). Z dalších NÚ může vzniknout alopecie; ojediněle

byl popsán ale také částečný nárůst vlasů u mužů s androgenní alopecii, nejspíše ovlivněním syntézy a aktivity testosteronu (22). Také se může objevit makulopapulózní kožní erupce na končetinách (9), palmární erytém (3), akné, petechie, melanonychie, akutní paronychie, onycholýza nebo furunkulóza (11, 23). Kožní symptomatologie může být skutečně variabilní a individuální. Tyto NÚ se mohou spontánně zhojit, většina z nich však vyžaduje snížení dávek MTX, navýšení dávek kyseliny listové či úplné vysazení MTX.

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita je potenciálně významným NÚ, ale při respektování doporučení monitoringu léčby je riziko závažných hepatopatií vzácné (15, 24). Klinicky se nejčastěji manifestuje

Tab. 4. Kontraindikace (KI) léčby MTX (7, 11)

Absolutní KI	Relativní KI
■ Hypersenzitivita na MTX ■ Závažná porucha jater ■ Závažná porucha ledvin (clearance kreatininu pod 20 ml/min) ■ Významná plicní patologie ■ Závažné infekce ■ Ulcerózní kolitida ■ Gastritida ■ Diabetes mellitus ■ Abúzus alkoholu ■ Hypoplazie kostní dřeně, hematologické poruchy ■ Imunodeficitní stavy ■ Malignity ■ Plánování koncepce ■ Ulcerace v ústní dutině ■ Vředová choroba gastroduodena akutní ■ Těhotenství, kojení	■ Onemocnění jater ■ Onemocnění ledvin ■ Vyšší věk ■ Městnavé srdeční selhávání ■ Hepatitidy ■ Noncompliance

Tab. 5. Monitoring léčby

Absolutní KI	Před zahájením	1–2 týdny po 1. dávce	První 2 měsíce à 2 týdny	Každé 2–3 měsíce	Dle potřeby a dle aktuální symptomatologie
KO + diff. Jaterní testy Albumin Urea, kreatinin CRP Močový sediment	+	+	+	+	+
Vyloučení TBC	+				+
Hepatitidy	+				+
HIV 1, 2	+				+
RTG plic	+				+
PIINP	+			+	+
Těhotenský test u žen	+				+

Obr. 1. Ulcerace rtu a mukozitida, pohled zepředu



Obr. 2. Ulcerace rtů a mukozitida, pohled zleva



Obr. 3. EBV pozitivní ulcerace levé dolní končetiny**Obr. 4.** EBV pozitivní ulcerace levé dolní končetiny; postupné hojení ulcerace po vysazení MTX**Obr. 5.** EBV pozitivní ulcerace rtu

tuje zvýšením transamináz (ALT, AST), méně často fibrózou, steatózou nebo cirhózou jater, vzácně akutní hepatitidou, akutní nekrózou jater či jaterním selháním. Vzácně se vyskytuje zvýšené riziko vzniku primárních lymfomů jater (6). Fibróza jater je spojena s vyššími dávkovými schémata a kumulativní dávkou MTX (24). Zvýšené pozornosti je třeba dbát u osob v rizikové skupině (Tab. 2). Vliv genetické dispozice nadále zůstává nejasný (24).

Vývoj fibrózy až cirhózy jater trvá roky a souvisí s kumulativní dávkou MTX (25). Poškození jater se hodnotí dle aktuálních jaterních testů (JT), při skříninku fibrózy

se upřednostňují metody ultrasonografie/elastografie jater a vyšetření N-terminálního propeptidu prokolagenu III (PIIINP) z krve pacienta. V současných doporučených postupech se v rámci skříninku odstupuje od invazivních metod jako biopsie jater (6). Míra zvýšení jaterních testů většinou odráží rozsah jaterního poškození, byly však zachyceny také případy fibrózy jater s normálními hodnotami JT (6).

Myelosuprese

Útlum kostní dřeně se může projevit kdykoliv během léčby MTX (26), dle všeobecných předpokladů je častější při vyšších dávkách nebo se objevuje při navýšení dávek MTX. V časném období po zahájení léčby (1–2 měsíce) byla častěji pozorována náhle vzniklá neutropenie (26), může vyskytnout také anémie (zvláště u starších osob megaloblastická anémie (11)) a trombocytopenie (26), vzácně pancytopenie (během 4–6 měsíců od nasazení MTX nebo při navýšení dávek (25)). Rizikové faktory a myelotoxické lékové interakce k tomu NÚ přispívají (11, 26). Roli zde hraje zejména antagonistický účinek MTX vůči kyselině listové, může se jednat také o hypersenzitivní reakci (26). Při klinickém vyšetření pacientů si vždy všimáme febrilií, bolesti v krku, vředů na ústní sliznici, únavy až vyčerpání, epistaxe a krvácivých projevů na kůži a sliznicích (11). Dle tíže myelosuprese se dávka MTX redukuje či zcela vysazuje (9). Biopsie kostní dřeně se při dlouhodobé léčbě MTX doporučuje provádět dle potřeby (11).

Plicní nežádoucí účinky

Plicní toxicita MTX může vzniknout jak při nízkých, tak při vysokých dávkách, incidence je častější v prvních letech užívání. Symptomy se manifestují jak akutními, tak subakutními (nejčastěji) i chronickými příznaky (1). Poškození plic v souvislosti s MTX se může vyvinout při infekčních i neinfekčních zánětech plic nebo plicních neoplaziích. Z tohoto důvodu se před nasazením doporučuje vždy provádět rentgenové vyšetření plic (9). Nejčastějším typem toxického poškození plic je hypersenzitivní zánět plic, při kterém vzniká lymfocytární infiltrace intersticia s hyperplazií epiteliálních buněk s tvorbou malých granulomů, někdy s přítomností eozinofilního infiltrátu (9), jinak tzv. „methotrexátové plicí“ (5). Může se objevit také organizující pneumonie, akutní intersticiální pneumonie s nekardiogenním plicním edémem, plicní fibróza s možnou rychlou progresí nebo vzácně pleurální výpotek a pleuritida (1). U pokročilé methotrexátové pneumonitidy vykazují plicce rozsáhlou fibrózu se zmnoženou plicní kresbou, zejména na bazích (1). Klinické příznaky – zvýšená teplota, zimnice, nevolnost, neproduktivní kašel, dyspnoe, bolest na hrudi (1, 27), progredují během několika dní, u delšího průběhu se během několika týdnů vyvíjí také cyanóza. Možná je i rychlá progresie do akutního respiračního selhání, chronický průběh během několika týdnů až měsíců je vzácný. Přesný mechanismus vzniku těchto nežádoucích účinků není znám. Předpokládá se spíše vlastní idiosynkratické působení MTX spíše než antifolátový účinek (1).

Infekční komplikace

Mechanismus MTX při užívání nízkých dávek je především spíše imunomodulační než významně imunosupresivní (9). Data o riziku vzniku infekčních nemocí se různí, předpokládá se pouze mírně zvýšené (prokázáno bylo u pacientů s revmatoidní artritidou (28)) nebo žádné riziko (8, 9). Narůstá však u pacientů současně léčených vysokými dávkami kortikosteroidů, jinými chorobu modifikujícími léky (DMARDS) nebo biologickou léčbou (8, 9). Vzácně může vlivem významného poklesu populace T-lymfocytů dojít k manifestaci latentní infekce plic *Pneumocystis jiroveci* se vznikem pneumocystové pneumonie (9, 29). Zvláštní pozornosti je třeba v případě inaktivní chronické infekce (např. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitida B nebo C), která může být aktivována (11). Všimáme si příznaků, jako jsou neproduktivní kašel, dušnost, pocit tlaku na hrudníku a zvýšená teplota (27). V případě mírných zánětlivých onemocnění (např. faryngitida, infekce močových cest aj.) (5, 9) není nutné MTX vysazovat, nicméně je preferován individuální přístup k jednotlivým případům (5). Pozastavit léčbu do vyléčení je naopak doporučováno vždy v případě infekčních

nemocí závažných (9). MTX snižuje imunitu několika vakcín, z tohoto důvodu se nedoporučuje očkování živými vakcínami (9).

Poruchy reprodukce

MTX jako abortivum může způsobovat kongenitální anomálie. Je proto kontraindikován v těhotenství a při kojení, při jeho užívání se doporučuje užívat dostatečně účinné metody kontracepcie s vysazením MTX nejméně 3 měsíce před plánovaným početím. U mužů užívajících MTX byly popsány oligospermie a chromozomové vady (9), vzácným NÚ je snížení libida a erektální dysfunkce s nejasným mechanismem účinku. Předpokládá se vliv zhoršené funkce hypofýzy v důsledku blokády interleukinu 1 a také inhibiční účinek MTX na produkci oxidu dusnatého, což vede ke snížené aktivitě hladké svaloviny cév (30). Mnoho mužů užívajících dlouhodobě nízké dávky MTX má však zdravé děti (9), je tedy otázkou, do jaké míry MTX zasahuje do jejich potence a schopnosti fertility.

Závěr

Vliv MTX na organismus závisí na schématu léčby a dávce, z čehož plynou i určité

rozdíly v souboru jeho NÚ. S nejběžnějšími z nich při dlouhodobé léčbě nízkými dávkami MTX, jako jsou bolesti břicha, nevolnost, nechutenství, bolesti hlavy, elevace JT aj. se v určité formě setká velká část pacientů. Úprava dávky, podávání kyseliny listové a jiné metody mohou tyto NÚ zmírnit či odstranit. Nejzávažnější NÚ při podávání nízkých dávek jsou vzácné, jedná se o potíže spojené s hepatotoxicitou, myelosupresí a plicní toxicitou. Riziko jejich vzniku se zvyšuje u pacientů s určitými predispozicemi, u kterých je zapotřebí opatrnosti. Infekčními komplikacemi související s nízkodávkovým schématem podávání MTX jsou významněji ohroženi pacienti s přidruženými imunosupresivními stavy např. věkově starší populace s imunoseneskencí nebo pacienti na kortikoterapii vysokými dávkami aj. Při dodržování konkrétních pravidel podávání je léčba MTX bezpečná. Zapotřebí je dávat pozor na správné dávkování léku 1× týdně, lékař by si měl být jistý, že pacient edukaci o léčbě dostatečně porozuměl. V případě podezření na vznik nežádoucího účinku léku toto hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

LITERATURA

1. Balk RA. Methotrexate-induced lung injury. Online. UpToDate. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-induced-lung-injury?search=methotrexate%20induced%20lung&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
2. Shah R, Nwannunu CE, Limmer AL. Brief Update on Dermatologic Uses of Methotrexate. STL. 2019;24:6.
3. Scheinfeld N. Three cases of toxic skin eruptions due to methotrexate and a compilation of methotrexate induced skin eruptions. Online. Dermatology online Journal. 2006;12:7. Available from: <https://doi.org/doi.org/10.5070/D30nq2c0bx>.
4. Řiháček M, Pilátová K, Štěrbá J, et al. New Findings in Methotrexate Pharmacology – Diagnostic Possibilities and Impact on Clinical Care. Online. Klinická onkologie. 2015;28(3):163-170. Available from: <https://doi.org/10.14735/amko2015163>.
5. Řiháček M, Řiháček I, Zdražilová-Dubská L, et al. 70 let methotrexátu v léčbě autoimunitních a nádorových onemocnění. Čes-slov Pediatr. 2014;69(3):161-167.
6. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanism. Online. Toxicology. 2021;458:1-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152840>.
7. Nežádoucí účinky léčiv. Informační zpravodaj, Státní úřad pro kontrolu léčiv. Farmakovigilance. 2023;16(3):1-11.
8. Kremer JM. Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Online. UpToDate. 2024;18. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-methotrexate-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis>.
9. Kremer JM. Major adverse effects of low-dose methotrexate. Online. UpToDate. 2024;1-10. Available from: https://www.uptodate.com/contents/major-adverse-effects-of-low-dose-methotrexate?search=major%20adverse%20effects%20of%20low%20dose%20methotrexate&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
10. Lacasce AS. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. Online. UpToDate. 2024;1-10. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate>.
11. Souhrn údajů o přípravku. Příloha k sp. zn. suks239559/2009: Trexan 2,5 mg tablety.
12. Otero ME, Van Den Reek JM, Seyger MM, et al. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. Online. British Journal of Dermatology. 2017;177(2):497-504. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.15305>.
13. Mrázek P, Vargová V. Gastrointestinálně nežádoucí účinky metotrexátu v léčbě pacientů s juvenilnou idiopatickou artritidou - vieme ich správne hodnotiť? Čes-slov Pediatr. 2015;70(4):215-219.
14. Liu H, Liu F, Zhang M, et al. Combined acute interstitial pneumonitis and pancytopenia induced by low-dose methotrexate in a hemodialysis patient treated for bullous pemphigoid. Online. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2015;90(3):suppl 1, s. 43-45. Available from: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153692>.
15. Svobodová R. Současné postavení metotrexátu v léčbě revmatoidní artritidy. Prakt. lékař. 2014;10(6):206-209.
16. West J, Ogston S, Foester J, et al. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. Online. PLOS ONE. 2016;11:5. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740>.

17. Singh SK, Singnarpri SN. Safety and efficacy of methotrexate (0.3 mg/kg/week) versus a combination of methotrexate (0.15 mg/kg/week) with cyclosporine (2.5 mg/kg/day) in chronic plaque psoriasis: A randomised non-blinded controlled trial. Online. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2021;87:214-222. Available from: https://doi.org/10.25259/IJDVL_613_19.
18. Bhat T, Coughlin CC. Mood changes with methotrexate therapy for dermatologic disease. Online. Pediatric Dermatology. 2018;35(2):253-254.doi: 10.1111/pde.13406. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29315793.
19. Kamangar F, Berger TG, Fazel N. Methotrexate Toxicity Induced by Ciprofloxacin Leading to Psoriatic Plaque Ulceration: A Case Report. Cutis. 2013;92:148-150.
20. Žgažarová L. Ulcerace rtu jako nežádoucí účinek terapie metotrexátem. Dermatol. praxi. 2020;14(1):36-38.
21. Giraldo CN, Lynch DT. EBV Positive Mucocutaneous Ulcer. Online. In: National Library of Medicine. Stat Pearls; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539738/>.
22. Famenini S. Partial Reversal of Androgenetic Alopecia With Methotrexate Therapy for Psoriasis. Cutis. 2013;92:127-128.
23. Singh SK, Singnarpri SR. Safety and efficacy of methotrexate (0.3 mg/kg/week) versus a combination of methotrexate (0.15 mg/kg/week) with cyclosporine (2.5 mg/kg/day) in chronic plaque psoriasis: A randomised non-blinded controlled trial. Online. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2021;87:214-222. Available from: https://doi.org/10.25259/IJDVL_613_19.

**Další literatura u autora
a na www.dermatologiepropraxi.cz**