

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 příznaků 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)

<ul style="list-style-type: none"> ■ 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)

<ul style="list-style-type: none"> ■ ATB (např. ciprofloxacin, trimethoprim-sulfometoxazol, sulfonamidy, penicilin, tetracykliny) ■ Retinoidy ■ Nesteroidní protizánětlivé léky ■ Barbituráty ■ Kolchicin ■ Etanol ■ Fenytoin ■ Probenecid ■ Sulfonylurea ■ 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	
<ul style="list-style-type: none"> ■ inhibitory protonové pumpy nebo ■ blokátory histaminových H₂ receptorů 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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