

Obr. 3. EBV pozitivní ulcerace levé dolní končetiny**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 skríninku fibrózy

Obr. 4. EBV pozitivní ulcerace levé dolní končetiny; postupné hojení ulcerace po vysazení MTX

se upřednostňují metody ultrasonografie/elastografie jater a vyšetření N-terminálního propeptidu prokolagenu III (PIIINP) z krve pacienta. V současných doporučených postupech se v rámci skríninku 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 tomuto NÚ přispívají (11, 26). Roli zde hraje nejspíše 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 epitelálních 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 progresse 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).