

METHOTREXÁT

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

HISTORICKÉ OHLÉDNUTÍ

Historie methotrexátu (MTX), synonymum amethopterin, se datuje do období konce 2. světové války, kdy v roce 1945 americký vědec indického původu Yellapragada Subbarow prvně izoluje kyselinu listovou. Zjistilo se, že podání této izolované substance myším, vedlo k ústupu nádorů u myší, což původně odporovalo hypotézám, že nedostatek kyseliny listové brání růstu nádorů. Později se ukázalo, že místo kyseliny listové byla podána látka blokující její funkci, čímž se narušila syntéza DNA nádorových buněk. Kyselina listová podávaná pacientům s leukemií naopak urychlila progresi nemoci, což potvrdilo původní teorii o významu její deplece.^{1/} Subbarow posléze syntetizuje dvě nové molekuly, aminopterin a amethopterin, které kompetitivně inhibují syntézu kyseliny listové. Farber úspěšně léčí akutní leukemii u dětí těmito dvěma molekulami a výsledky publikuje ve své práci roku 1948.^{2/} Molekula aminopterinu se ukazuje jako značně nestabilní a její syntéza obtížná. Proto se analog amethopterin stává látkou, ke které jsou upnuty největší naděje – později je přejmenován na methotrexát ("met" s odkazem na metabolismus a „x“

na označení, které se v té době obvykle nacházelo na lahvičkách s jedem). Od počátku 50. let je již úspěšně podáván nemocným s revmatoidní artritidou a psoriázou. Teprve však v roce 1972 je oficiálně schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě psoriázy a k terapii revmatoidní artritidy dokonce až v roce 1988. Další indikace postupně následovaly například onemocněními autoimunitními i onkologickými. MTX je dnes úspěšně využíván v monoterapii i kombinaci s jinými komplementárně působícími léčivými látkami; uplatňuje se též u transplantovaných nemocných jako imunosupresivum.^{1/}

MECHANISMUS ÚČINKU

Při použití v onkologii a při imunosupresi u autoimunitních onemocnění se využívá odlišných účinků MTX. U nádorových onemocnění působí jako antimetabolit kyseliny listové. Do cílových buněk vstupuje prostřednictvím specifických folátových transportérů a intracelulárně je transformován folyl-glutamátsyntázou na polyglutamát. Tato konverze, udržuje léčivo v aktivní formě v buňkách a dále zvyšuje jeho afinitu k cílovým enzymům. Mateřská molekula i tento metabolit inhibují dihydrofolátreduktázu katalyzující přeměnu dihydrofolátu na tetrahydrofolát, tj. aktivní formu kyseliny listové nezbytnou pro syntézu nukleotidů DNA i RNA. MTX-polyglutamát dále inhibuje *de novo* syntézu purinů. Jelikož aktivita MTX je nejmarkantnější v aktivně se dělících buňkách, zejména v S-fázi buněčného cyklu, nejvíce senzitivní jsou vysoce proliferující nádorové buňky.^{3-5/}

V souvislosti s využitím MTX u autoimunitních onemocnění je ukázováno na inhibici enzymu AICAR (5-aminoimidazol-4-karboxamidribonukleotid) transformylázy vedoucí k omezení metabolismu adenosinu či guaninu. Výsledná akumulace adenosinu působí protizánětlivě potlačením aktivace T-lymfocytů, down-regulace B-lymfocytů a zvýšením citlivosti aktivovaných CD95+ T-lymfocytů. Zmiňovány jsou též nižší aktivita methyltransferázy, amidofosforibosyltransferázy, thymidylátsyntázy či potlačení vazby beta-1 interleukinu na jeho buněčný povrchový receptor.^{3-5/}

FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI

Při perorálním podání je biologická dostupnost MTX vysoce variabilní (v rozmezí 30–90 %), přičemž rozsah absorpce se snižuje při užití dávek převyšujících 25 mg v důsledku saturace jeho transportních cest. Maximální plazmatické koncentrace bývá dosahováno po 1 až 2 hodinách, příjem stravy vede k prodloužení této doby.^{6-8/} Distribuční objem (Vd) v ustáleném stavu je přibližně 1 l/kg, přičemž na bílkoviny plazmy se váže ze 46,5–54 %.^{6,7/} MTX je metabolizován folylpolyglutamátsyntázou v játrech a také ve tkáních. Gama-glutamylhydroláza hydrolyzuje glutamylové řetězce methotrexátových polyglutamátů a převádí je zpět na MTX. Uvedený metabolit není z těla vylučován, tj. přítomen je pouze intracelulárně. Nicméně z více než 80 % je MTX vylučován v nezměněné formě.^{6,7/}

Tab. 1 Léčivé přípravky s obsahem methotrexátu, resp. jeho disodné soli, registrované v ČR

Léčivý přípravek	Léková forma
FOXIEMO*	injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
INJEXATE	injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
INJEXATE AUTOINJEKTOR	injekční roztok v předplněném injektoru
JYLAMVO*	perorální roztok
METHOTREXAT ACCORD*	koncentrát pro infuzní roztok
METHOTREXÁT DENK*	injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
METHOTREXAT EBEWE	tableta
METHOTREXÁT EVER PHARMA*	injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
METOJECT**	injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
METOJECT PEN	injekční roztok v předplněném peru
NORDIMET	injekční roztok v předplněném peru injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
TREXAN*	tableta
TREXAN NEO**	tableta

* t.č. není na českém trhu dostupný; ** obsahuje disodnou sůl MTX

MTX je primárně vylučován močí, přičemž 8,7–26 % intravenózní dávky se objevuje ve žluči. Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$) je 3–15 hodin, úzce souvisí s velikostí dávky, tj. clearance klesá úměrně se zvyšující dávkou (pozn. tekutiny třetího prostoru vedou k významnému prodloužení eliminačního poločasu, a následně tak ke zvýšené expozici MTX, což zvyšuje riziko jeho toxicity. Doporučuje se proto odvodnění tekutin třetího prostoru před jeho podáním, zejména ve vysoké dávce, v opačném případě by neměl být podán).^{6-8/}

Mechanismus renální exkrece MTX nebyl u člověka zcela objasněn, ale u psů a opic probíhá aktivní sekrece MTX v proximálním renálním tubulu s reabsorpcí v distálním tubulu. Vysoké hodnoty clearance převyšující clearance kreatininu naznačují, že v lidských ledvinách dochází k aktivní tubulární sekreci.^{9,10/} Sekrece MTX je inhibována slabou organickou kyselinou, kyselinou acetylsalicylovou, a probenecidem, inhibátorem sekrece organických kyselin. Současné podávání kalcium-folinátu (leukovorinu) blokuje reabsorpci MTX, kalcium-folinát tedy může urychlit vylučování MTX v záchranných režimech vysokých dávek.^{11/}

Během infuzí vysokých dávek může rychlé vylučování léčiva vést ke koncentracím MTX blížícím se 0,1 $\mu\text{mol/l}$, které překračují rozpustnost léčiva při pH nižším než 7,0 a předpokládá se, že jsou zodpovědné za intrarenální precipitaci léčiva, což vede k selhání ledvin. Proto se v režimech s vysokými dávkami doporučuje dostatečná hydratace (12 hodin před léčbou a pokračující po dobu 24 hodin po léčbě) a alkalizace moči, aby se zabránilo renální toxicitě.

ZÁVISLOST ÚČINKU NA DOSAŽENÉ KONCENTRACI

Plazmatické koncentrace MTX jsou u nemocných běžně sledovány, a to jak z důvodu účinnosti, tak bezpečnosti.^{12/} Plazmatické koncentrace MTX jsou důležité pro predikci jeho toxicity, viz **tabulka 2**. Proto se obvykle doporučuje monitorování koncentrací MTX 24 nebo 48 hodin po zahájení podávání. Ke sledování plazmatické hladiny se obvykle přistupuje teprve při užívání MTX ve vysokých dávkách, tj. zejména v onkologii, kteréžto je přirozeně spojeno s vyšším rizikem možné toxicity. Koncentrace po 24 hodinách vyšší než 5 $\mu\text{mol/l}$ nebo po 48 hodinách vyšší než 0,1 $\mu\text{mol/l}$ obvykle vyžadují vysoké dávky leukovorinu, aby se zabránilo toxicitě pro kostní dřev a gastrointestinální epitel.

DÁVKOVÁNÍ

Před zahájením léčby MTX je nezbytné úvodní vyšetření zahrnující kompletní krevní obraz s diferencíalem, ověření aktuální činnosti ledvin (sérový kreatinin, dusík a urea + analýza moči) a jater (sérový bilirubin, AST, ALT, sérový albumin, sérologie hepatitid). Nezbytné jsou také testy na HIV. Samozřejmostí je důkladný odběr anamnézy, fyzikální vyšetření a rovněž RTG plic (riziko akutní pneumonitidy).

Dávkování a způsob podání se odvíjí od konkrétní terapeutické indikace. MTX se podává perorálně nebo injekčně (intramuskulárně, intravenózně, intratekálně nebo subkutánně). Přejedem z perorální na subkutánní formu se zvyšuje jeho biologická dostupnost až o 30 %. Na českém trhu je MTX dostupný též ve formě autoinjektoru (předplněné pero s trvale skrytou jehlou).

V neonkologických indikacích je perorální podání vždy jednou týdně. U všech pacientů je třeba zvážit suplementaci folátem 1 mg denně nebo 5–7 mg jednou týdně, aby se zabránilo supresi kostní dřevě. Dříve uváděná možnost rozdělení předepsané dávky na více dávek byla identifikována jako jeden z rizikových faktorů pro chybné užívání MTX jednou denně místo jednou týdně. Proto došlo u všech přípravků, které se atespoň v jedné indikaci podávají jednou týdně, k odstranění možnosti rozdělení dávky z informací o přípravku (SmPC) a současně bylo doplněno upozornění, že lék musí být užíván pouze jednou týdně. Po zahájení terapie by měly být pravidelně sledovány plazmatické koncentrace MTX

a výše zmíněné činnosti ledvin a jater společně s krevním obrazem. Současně je doporučováno vyšetření dutiny ústní a krku s ohledem na možné změny sliznic a vyšetření plicních funkcí.^{13-15/} Běžně užívané nízké (neonkologické) dávky MTX nikterak neovlivňují spermatogenezi, a nejsou tedy kontraindikovány u mužů při plánování rodiny.

DOSPĚLÍ S REVMAOIDNÍ ARTRITIDOU

SmPC přípravků uvádí jako počáteční dávku 7,5 mg. Nicméně aktuální česká a evropská doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy uvádějí iniciační dávku v rozmezí 10–15 mg MTX týdně se snahou o navýšení na maximální dávku 25 mg týdně podle tolerance obvykle během 4–6 týdnů. Plného účinku bývá dosaženo po 4–6 měsících léčby, poté má být dávka postupně snižována na nejnižší možnou účinnou udržovací dávku.^{16/}

DOSPĚLÍ S LOŽISKOVOU PSORIÁZOU A PSORIATICKOU ARTRITIDOU

Doporučuje se podat zkušební dávku 5–10 mg s.c. jeden týden před zahájením léčby za účelem zjištění idiosynkratických nežádoucích účinků. Dávkovací režim je obdobný jako u revmatoidní artritidy. Léčebnou odpověď lze očekávat po 2–6 týdnech. Maximální dávka je 30 mg/týden.

DOSPĚLÍ S CROHNOVOU CHOROBU

Indikována je indukční léčba 25 mg/týden s.c. Po dosažení adekvátní odpovědi na kombinovanou léčbu s kortikosteroidy je doporučeno dávku snižovat na udržovací dávku 15 mg/týden s.c. Léčebnou odpověď lze očekávat po 8–12 týdnech.

DĚTI A DOSPÍVAJÍCÍ S POLYARTRITICKÝMI FORMAMI JUVENILNÍ IDIOPATICKÉ ARTRITIDY

Doporučená dávka je 10–15 mg/m²/týden. Při nedostatečné odpovědi lze dávku zvýšit na 20 mg/m²/týden s.c.

CYTOSTATICKÁ LÉČBA

V této indikaci se lze setkat s podáváním *per os* (tablety), častěji však ve formě parenterální (nejčastěji intravenózně či intramuskulárně). Dávky převyšující 100 mg vždy vyžadují podání kalcium-folinátu. Doporučené dávky se liší v závislosti na typu onemocnění a zvoleném terapeutickém schématu – neexistuje tedy absolutně univerzální standardní dávka (tj. může se lišit i napříč jednotlivými pracovišti). Jako příklad uvedme akutní lymfoblastickou leukemii – jednorázové dávky u dětí od 3 let, dospívajících a dospělých se obvykle pohybují v rozmezí 20–40 mg/m²; udržovací dávka bývá 15–30 mg/m² 1× až 2× týdně.

Obecně rozlišujeme konvenční terapii nízkými dávkami, středně vysokými dávkami a vysokými dávkami. V prvním případě se aplikuje 15–50 mg/m²/týden i.v. či i.m. v jedné či více dávkách; 40–60 mg/m²/týden u karcinomu hlavy a krku i.v. jako bolus. Středně vysoké dávky v rozmezí 100–1000 mg/m² jednorázově jsou voleny např. u pokročilého spinocelulárního karcinomu a karcinomu močového měchýře. U některých maligních onemocnění, včetně maligního lymfomu, akutní lymfoblastické leukemie, osteosarkomu a metastatického choriokarcinomu lze během 24 hodin podat dokonce dávku 1 000 mg/m² nebo i více.

SPECIÁLNÍ POPULACE NEMOCNÝCH

U **seniorů** je doporučeno snížení dávky z důvodu snížené funkce jater a ledvin i snížených zásob folátů.

U osob **se zhoršenou činností ledvin** je doporučena zvýšená opatrnost a dle aktuální hodnoty clearance kreatininu (CLCr) snížení s.c. dávky následovně (při aplikaci i.m. či i.v. jsou níže uvedené hodnoty CLCr o 10 ml/min nižší):

CLCr \geq 60 ml/min: 100 % dávky; CLCr 30–59 ml/min: 50 % dávky; CLCr < 30 ml/min: kontraindikace podání

V případě těžkého onemocnění jater v současné době nebo v minulosti, zvláště pokud bylo způsobeno alkoholem, je třeba pečlivě zvážit možný benefit z léčby oproti možným rizikům. MTX je kontraindikován v případě, že plazmatická koncentrace bilirubinu převyšuje 85 $\mu\text{mol/l}$ (tj. 5 mg/dl).

Vzhledem k distribuci MTX do třetích prostorů, lze předpokládat výrazné prodloužení jeho biologického poločasu až na 4násobek **u osob s ascitem a výraznými výpotky**, a je proto na místě redukce dávky.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Ani nízká dávka MTX není bez rizika nežádoucích účinků. Mezi potenciálně významné faktory zvyšující pravděpodobnost rozvoje nežádoucích účinků patří porucha renálních funkcí, hypoalbuminémie, riziková komedikace (viz lékové interakce) a špatně/nevhodně zvolený dávkovací režim; recentně je poukazováno i na možná rizika plynoucí z genetických polymorfismů.^{17,18/}

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální projevy jako nevolnost, zvracení, vředy na sliznicích, bolest břicha, ztráta chuti k jídlu a zvýšení hodnot jaterních enzymů (ALT, AST, ALP) a bilirubinu. Většinou nežádoucích účinků lze předejít podáváním metabolitu kyseliny listové, leukovorinu (případně též aplikací thymidinu či glukarpidázy katalyzující přeměnu MTX na netoxické metabolity glutamát a DAMPA (2,4-diamino-N10-methylpteroát), jak uvádí **tabulka 2**.

Mezi závažné až potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky patří infekce, včetně infekcí oportunních, myelotoxicita, vč. agranulocytózy a aplastické anémie, perikarditida, tromboembolické příhody, intersticiální pneumonitida, plicní fibróza, akutní plicní edém, gastrointestinální krvácení, toxické megakolon, pankreatitida, akutní hepatitida a akutní degenerace jater (CAVE u osob s MAFLD), Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza), sekundární malignity (lymfoproliferativní poruchy), křeče, encefalopatie, aseptická meningitida, retinopatie, přechodná ztráta zraku, či selhání ledvin. MTX působí teratogenně.

MTX je jedním z nejznámějších léků s vysokým rizikem chyb v medikaci. Významným bezpečnostním problémem spojeným s užíváním MTX v indikacích, kdy má být podáván jednou týdně je riziko chybného užívání jednou denně. Přestože již v minulosti byla provedena opatření s cílem snížit riziko těchto chyb, byly takovéto případy nadále hlášeny, z nichž v některých případech šlo o závažné, život ohrožující případy předávkování, někdy i smrtelné. **Byly hlášeny případy úmrtí následkem sepse, septického šoku, selhání ledvin a aplastické anémie.** Většina případů byla hlášena při užívání perorálních forem MTX u onkologických indikací, avšak v některých případech byly hlášeny chyby i při užívání parenterální formy. Z tohoto důvodu Farmakovigilanční výbor pro hodnocení rizik léčiv (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) provedl v roce 2019 přehodnocení bezpečnosti s cílem minimalizovat chyby v užívání MTX. Při přehodnocení byla provedena analýza možných příčin chyb a bylo odhaleno, že

k nim může dojít kdykoliv od předepsání léku až po jejich podání. Mezi nejčastější příčiny chyb patřily různé indikace přípravku s různým režimem dávkování a velkoobjemová balení, dále také hospitalizace a předávání pacientů mezi zdravotnickými zařízeními a lékaři kvůli špatné komunikaci mezi zdravotnickými pracovníky vzájemně, či mezi zdravotnickým personálem a pacientem. Častým důvodem byl nedostatek znalostí o dávkování MTX u některých indikací, chyby byly hlášeny také při výdeji. Více než polovina nahlášeného chybného užívání se týkala starších pacientů. Jako další rizikové skupiny pacientů byli identifikováni pacienti s poruchami paměti a kognitivních funkcí, pacienti s vadou zraku, pacienti, kteří měli problém s dodržováním písemných pokynů, pacienti, kteří rozdělovali svou týdenní dávku a pacienti s komorbiditami a další medikací.

Jako důsledek analýzy rizik došlo k řadě opatření s cílem minimalizovat riziko chyb. Bylo doporučeno nahradit velkoobjemová balení (lahvičky a tuby) blistry. K této změně v současné době již došlo. U velkoobjemových balení je obtížné zkontrolovat počet již užitých nebo zbývajících tablet, či může dojít ke ztrátě upozornění na dávkování jednou týdně při přebalení ve zdravotnickém zařízení. Byl sjednocen vzhled upozornění ohledně užívání jedenkrát týdně. Byla doplněna upozornění, že MTX mohou předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s podáváním MTX a rozumí rizikům léčby. Pochopení dávkování MTX jednou týdně je zásadní pro zamezení chyb ze strany pacientů či jejich ošetřovatelů, proto by perorálně podávaný MTX měl být podáván pouze v případě, že pacienti či jejich ošetřovatelé jsou schopni takového dávkování dodržovat. Možnost rozdělení dávky na více dávek byla odstraněna z textů, protože dělení dávky bylo identifikováno jako jeden z rizikových faktorů chyb v medikaci. Došlo k rozeslání informačního dopisu předepisujícím lékařům a lékárníkům, který upozorňoval na riziko chyb v užívání a na nutnost, aby při předepisování a při výdeji zdravotničtí pracovníci poskytli pacientům jasné a úplné pokyny k dávkování, aby zkontrolovali, že pacient rozumí, jak přípravek užívat, aby společně s pacienty vybrali den v týdnu, ve který bude MTX užíván, a aby pacienty upozornili, že v případě podezření na předávkování mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Kromě informačního dopisu byly pro perorální formy MTX užívané jednou týdně u onkologických indikací také vytvořeny edukační materiály pro předepisující lékaře a lékárníky a karta pacienta, kam si pacient vyplní den v týdnu, kdy bude MTX užívat.^{20/}

Mezi důsledky předávkování MTX patří leukopenie, trombocytopenie, anémie, pancytopenie, neutropenie, útlum kostní dřeně, mukozitida, stomatitida, ulcerace v ústech, nauzea, zvracení, ulcerace v gastrointestinálním traktu a gastrointestinální krvácení. Při předávkování MTX má být podán parenterálně kalcium-folinát v dávce minimálně odpovídající dávce MTX, ideálně co nejdříve (delší interval mezi podáním MTX a zahájením léčby kalcium-folinátem snižuje účinnost podaného antidota); další podávání by se mělo řídit aktuální plazmatickou koncentrací MTX.

V případě těžké intoxikace MTX je třeba zajistit hydrataci a alkalizaci moči s cílem zabránit jeho precipitaci (příp. jeho metabolitů) v renálních tubulech. Bohužel ani standardní hemodialýza či peritoneální dialýza nikterak významně nezvyšují eliminaci MTX; přínosem může být akutní intermitentní hemodialýza s použitím vysoce permeabilního dialyzéru.^{15/}

Tab. 2 Doporučené dávkování kalcium-folinátu (leukovorinu) dle plazmatické koncentrace MTX^{19/}

Plazmatická koncentrace MTX 48 hodin po zahájení podávání MTX	Dodatečná dávka kalcium-folinátu, která musí být podávána každých 6 hodin po dobu 48 hodin, nebo dokud hladina MTX neklesne pod 0,05 $\mu\text{mol/l}$
> 0,5 $\mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
> 1,0 $\mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
> 2,0 $\mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

LÉKOVÉ INTERAKCE

V portfoliu možných lékových interakcí dominují ty farmakodynamické. V obecné rovině je třeba velké obezřetnosti při komedikaci s potenciálně hepatotoxickým (např. leflunomid) či myelotoxickým (např. azathioprin, leflunomid, retinoidy, chloramfenikol, sulfasalazin aj.) účinkem. Rovněž podání oxidu dusného může potěncovat myelotoxické účinky MTX či zvyšovat riziko stomatitidy.

Stran možných farmakokinetických interakcí zmiňme možnou interferenci s enterohepatální cirkulací některých antibiotik (např. tetracykliny či chloramfenikol), sníženou renální clearance (probenecid, inhibitory protonové pumpy, peniciliny, glykopeptidy, sulfonamidy, ciprofloxacín či cefalotin) a vytěšňování z vazby na krevní bílkoviny (např. nesteroidní antiflogistika). Merkaptopurin může zvyšovat hladinu MTX a naopak MTX může snížit vylučování theofylinu (velká obezřetnost by se měla proto týkat i konzumace nápojů s obsahem kofeinu, třebaže klinický dopad je obvykle zanedbatelný).

Při komedikaci s biologickou léčbou lze očekávat nižší tvorbu protilátek – potenciálně tak MTX může zvyšovat účinnost a snižovat riziko nežádoucích účinků biologické léčby (nicméně zatímco terapeutická účinnost biologik je při souběžném podávání MTX vyšší u revmatoidní artritidy, u psoriatické artritidy taková součinnost není prakticky patrná).^{21/}

KONTRAINDIKACE

MTX je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivními reakcemi na tuto látku a dále u pacientů, kteří mají již existující poruchu krvetvorby jako je hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo významná anémie. Použití MTX je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce jater, pokud je hladina bilirubinu vyšší než 5 mg/dl (tj. 85 μmol/l) a při abúzu alkoholu. Rovněž jej není možné použít při závažných infekcích jako je HIV/AIDS a tuberkulóza, při imunodeficienci, nebo závažné renální dysfunkci. Kontraindikována je souběžná vakcinace živými vakcínami (doporučeno je přerušení podávání MTX 4 týdny před a 4 týdny po očkování živou oslabenou vakcínou a 1–2 týdny po očkování neživou vakcínou) a použití při kojení, protože přechází do mateřského mléka. U těhotných žen nesmí být MTX v onkologických indikacích používán, v onkologických indikacích je nutné zvážit přínos léčby vůči rizikům pro plod.

LITERATURA

- Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis* 2016; 19 (9): 844851.
- Farber S, et al. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-glutamic Acid (Aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238 (23): 787–793.
- Hanoodi M, et al. Methotrexate. [Updated 2023 Aug 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114>.
- Cronstein BN, et al. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16 (3): 145–154.
- Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23 (4): 739–755.
- Inoue K, et al. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29 (1): 12–19.
- Bedoui Y, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (20): 5023.
- Al-Quteimat OM, et al. Practical issues with high dose methotrexate therapy. *Saudi Pharm J* 2014 Sep; 22 (4): 385–387.
- Huang KC, et al. Renal tubular transport of methotrexate in the rhesus monkey and dog. *Cancer Res* 1979 Dec; 39(12): 4843–4848.
- van Roon EN, et al. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (5 Suppl 61): S27–32.
- Takeuchi A, et al. Role of kidney-specific organic anion transporters in the urinary excretion of methotrexate. *Kidney Int* 2001 Sep; 60 (3): 1058–1068.
- Řiháček M, et al. Nové poznatky ve farmakologii methotrexátu – diagnostické možnosti a klinický význam. *Klin Onkol* 2015; 28 (3): 163–170.
- SmPC Nordimet. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>.
- SmPC Trexan. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>.
- SmPC Methotrexat Accord. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>.
- Šenolt L, et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakoterapii revmatoidní artritidy 2017. *Čes revmatol* 2017; 25: 8–24.
- Kivity S, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (11): 1109–1113.
- Li W, et al. Risk factors associated with high-dose methotrexate induced toxicities. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2024; 20(4): 263–274.
- SmPC Calcium Folate Kabi. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>.
- Methotrexát – nová doporučení k prevenci chyb v podávání. 2019. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/methotrexat-nova-doporučení-k-prevenci-chyb-v-podávání>.
- Ducourau E, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open* 2020; 6 (1): e001047.

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce www.sukl.cz jsou v sekci Publikační činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň

Redakční rada: prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., Farmaceutická fakulta MUNI; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.gov.cz; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10