

Miejsce metotreksatu w leczeniu łuszczycy w epoce leków biologicznych

Aleksandra Dańczak-Pazdrowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Siłny

Postępowanie Derm Alergol 2012; XXIX, 3: 189–195

Streszczenie

Metotreksat (MTX) należy do grupy leków zwanych antymetabolitami i stanowi analog strukturalny kwasu foliowego. Po raz pierwszy do leczenia łuszczycy został wprowadzony ponad 50 lat temu. Obecnie stosuje się go we wszelkich odmianach łuszczycy o średnim bądź ciężkim nasileniu, w tym w łuszczycy stawowej, w której uważany jest za najskuteczniejszy z leków modyfikujących przebieg choroby. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy o mechanizmach działania, skuteczności i toksyczności MTX w grupie chorych na łuszczycę oraz sposobach jego podawania.

Słowa kluczowe: łuszczycza, metotreksat, cyklosporyna, leki biologiczne.

Wprowadzenie

Metotreksat (MTX) to z chemicznego punktu widzenia związek o nazwie kwas deoksy-4-amino *N*-metylopterioilglutaminowy lub inaczej kwas 4-amino-*N*10-metylofoliowy. Jest on pochodną aminopteryny i zalicza się do grupy leków zwanych antymetabolitami. Stanowi analog strukturalny kwasu foliowego (ryc. 1.) [1, 2]. Do leczenia łuszczycy wprowadzony został w 1958 roku [2, 3]. Oficjalną akceptację Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) jako środka stosowanego w leczeniu łuszczycy uzyskał w 1972 roku. Aprobata ta nie została poprzedzona badaniami przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanymi placebo [4]. Obecnie stosowany jest we wszelkich odmianach łuszczycy o średnim bądź ciężkim nasileniu, w tym w łuszczycy stawowej [4–7].

W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy o mechanizmach działania, skuteczności i toksyczności MTX w grupie chorych na łuszczycę oraz sposobach jego podawania.

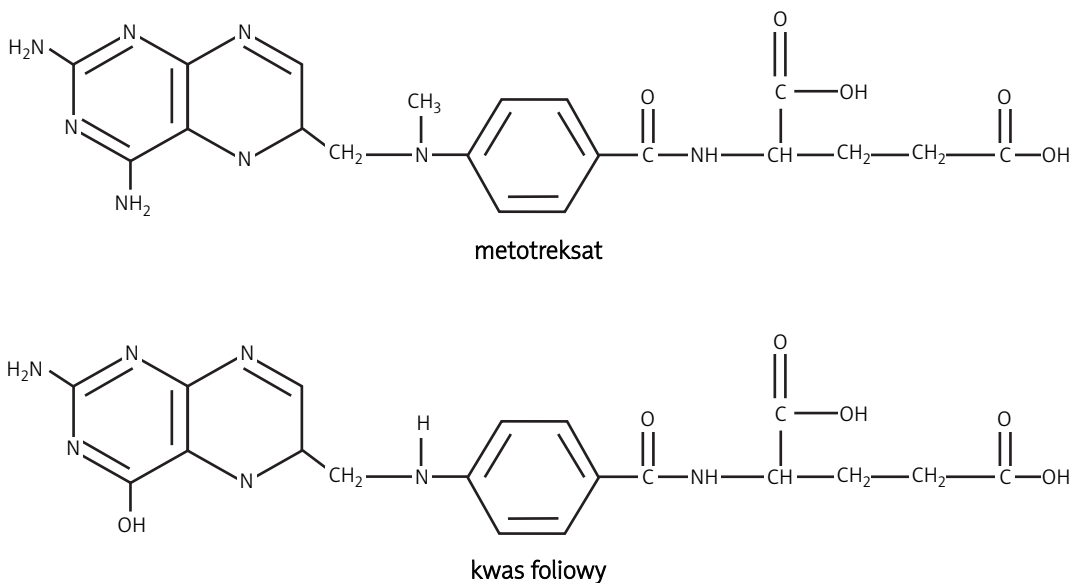
Mechanizm działania

Kwas foliowy i jego pochodne pełnią funkcje koenzymów w procesie syntezy zasad purynowych i pirymidy-

nowych. Niezbędnym etapem tej syntezy jest redukcja dihydrofolianu do tetrahydrofolianu (kwasu tetrahydrofoliowego), czego katalizatorem jest reduktaza dihydrofolianowa [1, 8]. Z tą ostatnią jednak 10 000 razy silniej wiąże się MTX [1]. W ten sposób dochodzi do blokowania syntezy pirymidyn, ale jednocześnie gromadzenie się dihydrofolianów hamuje syntetazę tymidylanową, która jest zaangażowana nie tylko w syntezę pirymidyn, lecz także puryn [1, 2, 9]. Poza tym poprzez swoje poliglutaminowe pochodne MTX blokuje również działanie innych enzymów zaangażowanych w syntezę zasad purynowych i pirymidynowych, np. transformylazę rybonukleotydu 5-aminoimidazolokarboksyamidu [1, 9]. Prowadzi to ostatecznie do zablokowania syntezy nukleotydów, a tym samym do zahamowania wzrostu i śmierci komórki [1]. Dochodzi do tego w fazie S cyklu komórkowego [1].

Mechanizm działania MTX w łuszczycy obejmuje wiele różnych zjawisk. Po pierwsze, bezpośrednio hamując syntezę DNA, ogranicza on hiperplazję naskórka. Dochodzi ponadto do wzbudzania apoptozy aktywowanych limfocytów T oraz hamowania chemotaksji neutrofilów do skóry [1, 10]. Na modelach zwierzęcych różnych chorób wykazano, że MTX powoduje przywrócenie równowagi w sieci cytokinowej w przebiegu wzbudzonego procesu. Ma on m.in. zmniejszać syntezę takich cytokin, jak czyn-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: aleksandra.pazdrowska@onet.eu



Rycina 1. Wzór chemiczny metotreksatu i kwasu foliowego

nik martwicy guza α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) czy interleukina 1 (IL-1), oraz wzmacnić wytwarzanie antagonisty receptora IL-1 (IL-1Ra) i rozpuszczalnego receptora TNF- α [1, 11–13]. Znaczenie TNF- α w łuszczycy potwierdzają wyniki licznych badań wykazujących korzystny wpływ leków wybiórczo je blokujących na przebieg choroby [5, 7, 8, 14, 15]. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów poddanych leczeniu skojarzonemu MTX i prednizonem obserwowano prawie dwukrotne zmniejszenie stężenia IL-1 i IL-6 w surowicy [16]. Na szczurzym modelu alogenicznego przeszczepu serca wykazano, że MTX zmniejsza również ekspresję cząsteczek adhezyjnych, np. cząsteczki adhezji międzykomórkowej (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1), której znaczenie w patogenezie łuszczycy jest również znane [17, 18].

Skuteczność

Nie ma zbyt wielu badań porównujących działanie MTX z placebo. W jednym z badań porównujących skuteczność adalimumabu z MTX, do którego kwalifikowano chorych na łuszczycę zwykłą, po 16 tygodniach leczenia PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75, czyli redukcję PASI o 75% w stosunku do wartości wyjściowych, osiągnęło 19% chorych z grupy placebo, 36% z grupy otrzymującej MTX i 80% leczonych adalimumabem. Zastrzeżenia budzi jednak sposób dawkowania w grupie chorych z ramienia MTX. W pierwszych 2 tygodniach otrzymywali oni dawkę 7,5 mg na tydzień, w kolejnych 2–10 mg na tydzień, a następnie 15 mg przez kolejne 4 tygodnie. Następnie dawki można było powoli zwiększać, pod warunkiem że w 8. tygodniu leczenia nie osiągnięto PASI 50. W 16. tygodniu, niezależnie od ciągle zwiększającej

się skuteczności MTX, wszyscy chorzy kontynuowali leczenie adalimumabem [19]. Takie założenia badania i stosunkowo małe dawki MTX sprzyjały niestety niedoszacowaniu skuteczności MTX. Być może dlatego w porównawczej pracy poglądowej Leona i wsp. [7] chorzy leczeni MTX szybciej uzyskiwali PASI 75 w porównaniu z chorymi leczonymi wspomnianym powyżej adalimumabem. W piśmiennictwie można znaleźć również kilka badań porównujących skuteczność MTX i cyklosporyny w łuszczycy zwykłej, które nie uwzględniały jednak kontroli placebo. Heydendael i wsp. po 12 tygodniach badania prawie całkowitą remisję, definiowaną jako PASI 90, obserwowali u 40% chorych leczonych MTX i u 33% stosujących cyklosporynę. PASI 75 stwierdzono natomiast u 60% chorych leczonych MTX i u 71% stosujących cyklosporynę. Osiągnięte różnice nie były istotne statystycznie. Chorzy otrzymywali MTX w dawce 15 mg na tydzień i cyklosporynę w dawce 3 mg/kg m.c./dobę. Po 4 tygodniach u chorych, u których redukcja PASI była mniejsza niż 25%, dozwolone było zwiększenie dawek do 22,5 mg na tydzień MTX i 5 mg/kg m.c./dobę cyklosporyny. Konieczność taka zaistniała u 4 z 44 chorych leczonych MTX i u 6 z 44 otrzymujących cyklosporynę. Całkowita liczba działań niepożądanych w grupie leczonych MTX wynosiła 113, a w grupie stosujących cyklosporynę 166. Dwunastu chorych leczonych MTX ostatecznie wycofano z badania z powodu zwiększonych stężeń enzymów wątrobowych. Warto jednak zauważyć, że chorzy ci nie otrzymywali jednocześnie kwasu foliowego, a po odstawieniu leku funkcja wątroby powróciła do normy [20]. Podobne w swoich założeniach badanie przeprowadzili Sandhu i wsp., którzy uzyskali jednak po 12 tygodniach leczenia różnice istotne statystycznie w zakresie sku-

teczności obu leków: w grupie leczonej MTX obserwowano średnio redukcję PASI o 98%, a w grupie leczonej cyklosporyną o 86%. Całkowitą remisję uzyskano u 87% chorych z ramienia MTX i u 40% leczonych cyklosporyną. Niemniej tygodniowa dawka MTX była stosunkowo duża i wynosiła 20–30 mg. Dzienna dawka cyklosporyny kształtowała się na poziomie 125–300 mg. Dodatkowo badane grupy były małe, zaledwie 15-osobowe. Należy też zauważyć, że wszyscy chorzy włączeni do badania uzyskali PASI 75 średnio po 5,3 tygodnia od włączenia terapii, niezależnie od zastosowanego leku [21]. W kolejnym badaniu, również zakładającym porównanie MTX i cyklosporyny wśród chorych na łuszczycę, wykazano z kolei statystycznie istotnie większą skuteczność cyklosporyny. Średnia redukcja PASI po 12 tygodniach leczenia wynosiła 58% i 72%, odpowiednio dla grupy leczonej MTX i cyklosporyną. PASI 75 osiągnęło 24% chorych leczonych MTX i 58% stosujących cyklosporynę. Prawie całkowitą remisję (PASI 90) uzyskano odpowiednio u 11% i 29% chorych, przy czym w tym przypadku różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Dawki MTX wynosiły 7,5–15 mg na tydzień, a cyklosporyny 3–5 mg/kg m.c./dobę. Działania niepożądane statystycznie częściej obserwowano w grupie osób leczonych cyklosporyną [22]. Niezależnie od przedstawionych powyżej wyników badań, uwagę zwraca duża różnorodność i dowolność w doborze dawek stosowanych leków, co niekiedy może budzić kontrowersje w kontekście porównania dwóch różnych substancji o odmiennych mechanizmach działania.

W bardzo obszernej metaanalizie dotyczącej skuteczności leków stosowanych w terapii systemowej łuszczycy zwykłej MTX (w dawkach 15–22,5 mg/tydzień) okazał się skuteczniejszy niż cyklosporyna (w dawce 3 mg/kg m.c./dobę), efalizumab i alefacept. Największą skuteczność wykazano kolejno dla infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu [14]. Z kolei w porównawczej pracy poglądowej Leona i wsp. chorzy leczeni MTX częściej uzyskiwali PASI 75 niż ci, którzy otrzymywali adalimumab, etanercept, etretynat, efalizumab, alefacept, acytretynę i wąskozakresowe UVB. Silniej miały działać PUVA, infliksymab i cyklosporyna [7].

Metotreksat jest najczęściej wybieranym lekiem w terapii skojarzonej łuszczycy. Stosuje się go zarówno z cyklosporyną, jak i fototerapią [4]. W skojarzeniu z wąskopasmowym UVB istotnie zwiększył skuteczność leczenia: PASI 90 osiągnęło 10 chorych z 11-osobowej grupy osób poddanych terapii skojarzonej i tylko 5 z 13 stosujących wyłącznie wąskopasmowe UVB. Do poprawy doszło istotnie szybciej niż w przypadku monoterapii, co znacząco wpłynęło również na zmniejszenie kumulacyjnej dawki UVB zastosowanej w grupie poddanej terapii skojarzonej. Nie wykazano natomiast różnic w częstości występowania działań niepożądanych [23]. Należy mieć jednak na uwadze możliwość zwiększenia ryzyka rozwoju raków skóry [24]. Metotreksat można łączyć także z małymi dawkami acytretyny [25, 26]. W tym przypadku

trzeba pamiętać o możliwej kumulacji efektów hepatotoksycznych [4]. Metotreksat jest lekiem najczęściej kojarzonym z lekami biologicznymi. Akceptuje się jego stosowanie ze wszystkimi lekami z grupy inhibitorów TNF- α oraz z alefaceptem [4, 8]. Zarówno w łuszczycy, jak i w reumatoidalnym zapaleniu stawów obserwowano większą skuteczność terapii skojarzonej: etanercept i MTX lub infliksymab i MTX, w porównaniu ze stosowaniem obu substancji w monoterapii [8, 27, 28]. Wykazano ponadto, że wdrożenie go do terapii chorych leczonych infliksymabem zmniejsza prawdopodobieństwo pojawienia się przeciwciał przeciwko białku monoklonalnemu [4, 28]. Opisano chorego na łuszczycę leczonego infliksymabem i MTX, u którego odstawienie MTX powodowało pogorszenie stanu dermatologicznego. Autorzy sugerują, że mogło to mieć związek z powstaniem przeciwciał neutralizujących infliksymab [29]. Także u 2 chorych na łuszczycę leczonych początkowo alefaceptem i MTX odstawienie tego ostatniego leku skutkowało pogorszeniem, w związku z czym konieczne było jego ponowne wdrożenie [8]. Warto też zauważyć, że część badań oceniających skuteczność leków biologicznych dopuszczała przyjmowanie przez pacjentów MTX przez cały czas trwania badania [8].

Bezpieczeństwo stosowania i toksyczność

Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia MTX chorych na łuszczycę szacuje się nawet na 78%, niemniej zazwyczaj mają one niewielkie lub średnie nasilenie i ustępują wraz z redukcją dawki lub po zaprzestaniu leczenia [4, 6, 15, 22]. Zazwyczaj działania niepożądane pojawiają się w pierwszych 6 miesiącach terapii [2, 4]. Na MTX szczególnie wrażliwe są szybko proliferujące komórki, stąd też tkanki najbardziej narażone na niepożądane działanie leku to nabłonek przewodu pokarmowego i komórki szpiku kostnego [1]. Najczęściej podawanymi przez pacjentów dolegliwościami są nudności i wymioty. Stwierdza się je u 20–43% chorych i pojawiają się już po 1–8 godzinach od włączenia leku. Ustępują zazwyczaj po kilku godzinach lub dniach [1, 2, 20–22]. Niekiedy występuje także biegunka [1]. Obserwowano owrzodzenia prowadzące nawet do perforacji [1, 7].

Do innych częściej stwierdzanych powikłań należą zwiększone wartości transaminaz [20, 22]. Włóknienie wątroby oraz jej marskość związane z leczeniem MTX występują rzadziej, niż początkowo sądzono. Z drugiej strony według niektórych autorów może ono być nawet 3 razy częstsze w grupie chorych na łuszczycę zwykłą i stawową w porównaniu z chorymi na reumatoidalne zapalenie stawów [30]. Wynika to prawdopodobnie z tego, że z łuszczycą częściej współistnieją otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia czy uzależnienie od alkoholu [4, 6, 31]. Do innych czynników ryzyka należą: odchylenia w badaniach biochemicznych służących do oceny funkcji wątroby w okresie poprzedzającym wdrożenie MTX, zapalenie wątroby

(także w remisji), występowanie chorób wątroby w rodzinie, zaawansowany wiek chorego i stosowanie w przeszłości leków hepatotoksycznych [4, 6]. Sugeruje się, że MTX raczej pogarsza niż prowokuje chorobę wątroby [4, 6]. Warto jednak zaznaczyć, że przebieg powikłania jest zazwyczaj łagodny [6]. Pacjenci mogą się także skarżyć na uczucie osłabienia i zmęczenia oraz utratę włosów [4, 7, 22, 32].

Niekiedy obserwuje się zaburzenia hematologiczne w postaci niedokrwistości, leukopenii i/lub małopłytkowości. Ryzyko rozwoju tych nieprawidłowości zwiększa się u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek, w zaawansowanym wieku, z hipoalbuminemią, nadużywających alkoholu i po błędzie w dawkowaniu. Leukopenię i małopłytkowość najczęściej obserwuje się w 7–10. dobie od włączenia leczenia, chociaż mogą one wystąpić na każdym z etapów terapii, szczególnie po zwiększeniu dawki. Niedokrwistość rozwija się wolniej, a sugerować ją może stałe zwiększanie się średniej objętości krwinki (*mean corpuscular volume* – MCV) [4]. Za najcięższe powikłanie leczenia MTX uważana jest mielosupresja, którą obserwuje się rzadko [4]. W przebiegu łuszczycy leczonej MTX, rzadziej niż w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, mogą się pojawić wykładniki włóknienia płuc. Jest to powikłanie na tyle rzadkie, że badanie rentgenowskie klatki piersiowej zalecane jest dopiero po wystąpieniu objawów klinicznych mogących być symptomem tego zaburzenia [4].

W powikłanej łuszczycy przy dużych dawkach MTX może wystąpić niewydolność nerek oraz objawy ze strony układu nerwowego: zaburzenia świadomości, mowy, porażenia i drgawki. Należy jednak zaznaczyć, że opisywane objawy są odwracalne [1]. Sugeruje się również, chociaż większość danych w tym zakresie dotyczy chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, że MTX może zwiększać ryzyko rozwoju chorób nowotworowych, takich jak chłoniaki, czerniaki czy rak płuc [4, 7].

Wykazano natomiast, że MTX ogranicza powikłania kardiologiczne i co więcej – zmniejsza liczbę zgonów spowodowanych chorobami naczyń i serca wśród chorych na łuszczycę zwykłą i stawową. Działanie to ma dodatkowo wspomagać suplementacja kwasem foliowym [33–36]. Suplementacja taka może także ograniczać nudności, owrzodzenia błon śluzowych oraz zmniejszać stężenie homocysteiny [2]. Redukuje również liczbę zdarzeń niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego oraz hepatotoksyczność leku [4]. Nie ma ustalonego schematu podawania kwasu foliowego. Ogólnie zaleca się dawki jednorazowe lub podzielone, łącznie 5–15 mg na tydzień, minimum 12 godzin od ostatniego podania MTX [2, 4]. Niektórzy sugerują, że suplementacja kwasem foliowym może zmniejszać efektywność MTX, ale nie jest to pogląd powszechnie podzielany [4, 22, 37, 38].

Przy zatruciu dużymi dawkami MTX lekiem pozwalającym na ominięcie bloku enzymatycznego jest leukowryna (folian wapnia). Ze względu na zwiększanie zawar-

tości tetrafolianów w komórce stanowi ona jedyne antidotum na hematologiczne działania niepożądane. Podaje się ją niezwłocznie po stwierdzeniu przedawkowania w postaci doustnej lub dożylniej w ilości 20 mg i następnie powtarza się co 6 godzin [1, 4].

Ostatecznie liczbę działań niepożądanych ogranicza właściwy dobór chorych do odpowiedniej metody terapeutycznej. Bezwzględne przeciwwskazania do włączenia MTX obejmują ciążę i okres karmienia piersią oraz ciężkie zaburzenia hematologiczne w postaci niedokrwistości, leukopenii i/lub trombocytopenii [4]. Należy poinformować chorego o konieczności bezwzględnego stosowania antykoncepcji w trakcie leczenia i przez pewien czas po jego zakończeniu. W przypadku kobiet ten okres to długość jednego cyklu owulacyjnego. Metotreksat może, choć nie musi, prowadzić do poronień i wielu zaburzeń dotyczących m.in. układu kostnego, serca i ośrodkowego układu nerwowego [4, 39]. Dla mężczyzn sugeruje się 3 miesiące karencji, co wynika z długości trwania spermatogenezy [4]. Należy jednak dodać, że nie obserwowano zwiększonego odsetka nieprawidłowości wśród dzieci, które zostały poczęte przez ojców leczonych MTX [40–42]. Ulotka dołączona do leku sugeruje unikanie ciąży przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia, zarówno przez kobiety, jak i przez mężczyzn [43].

Celowość wdrażania MTX należy rozważyć, gdy występują zaburzenia funkcji nerek (ponieważ 85% leku eliminowana jest właśnie tą drogą), istotne zaburzenia funkcji wątroby, stwierdza się zapalenie wątroby (nawet w okresie remisji) lub wykryto jej stłuszczenie. Nieco bardziej kontrowersyjna jest kwestia spożycia alkoholu. Niektórzy autorzy dopuszczają możliwość spożycia do dwóch drinków dziennie (choć dawka alkoholu nie została sprecyzowana) przez osoby leczone MTX. Względny przeciwwskazaniem jest natomiast poalkoholowe uszkodzenie wątroby. Także równoczesne stosowanie niektórych leków o znanym działaniu hepatotoksycznym (np. statyn) wymaga częstszego monitorowania funkcji wątroby [4]. Powinno się również rozważyć wdrożenie MTX u chorych z aktywną przewlekłą infekcją, taką jak AIDS czy gruźlica. Ostre infekcje mogą wymagać czasowego wstrzymania podawania leku [4, 22]. Tolerancję leku pogarsza także zaawansowany wiek chorego, schorzenia towarzyszące (otyłość, cukrzyca), wcześniejsze leczenie np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi czy cytotatykami oraz stres [1, 4]. Należy unikać podawania leku chorym, których w krótkim czasie przed kwalifikacją do wdrożenia MTX poddano szczepieniom żywymi drobnoustrojami [4]. Działania niepożądane może nasilić również stosowanie MTX równocześnie z trimetoprimem, będącym antagonistą kwasu foliowego, oraz z sulfametoksazolem, zmniejszającym eliminację MTX przez nerki [4]. Niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, naproksen) i antybiotyki (np. penicylina, ciprofloksacyna) również zwiększają stężenie MTX w surowicy przez hamujący wpływ na jego eliminację [4]. W prze-

ciwieństwie do tych ostatnich cefalosporyny nasilają klinię MTX [44].

Z uwagi na powyższe przeciwwskazania przed rozpoczęciem leczenia należy: przeprowadzić badania układu czerwonokrwinkowego, białokrwinkowego i płytek krwi, ocenić funkcję nerek [stężenie mocznika w surowicy, kreatyniny, współczynnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR)], wydolność wątroby (stężenie aminotransferaz, fosfatazy zasadowej, bilirubiny, albumin) z ewentualnym wykluczeniem wirusowego zapalenia wątroby, opcjonalnie, w zależności od oceny lekarza, przeprowadzić test ciążowy, próbę tuberkulinową czy oznaczyć przeciwciała przeciwko HIV [4]. Niekiedy u chorych z ciężkim uszkodzeniem wątroby przed wdrożeniem MTX zaleca się biopsję narządu [4].

Po 7–14 dniach od podania pierwszej dawki leku należy zlecić kontrolne badania morfologii krwi, które następnie trzeba powtarzać co 2–4 tygodnie przez pierwsze kilka miesięcy, a w końcu co 1–3 miesiące. Istotne zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek może sugerować konieczność zmodyfikowania dawki lub nawet czasowego odstawienia leku [4]. Kontrolne badania służące ocenie funkcji nerek i wątroby należy powtarzać co 1–3 miesiące. Oczywiście częstość wykonywania tych badań będzie modyfikowana w zależności od ich wyników. Trzeba zwrócić uwagę, żeby badanie funkcji wątroby wykonywać minimum 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki MTX. W innym razie można uzyskać zawyżone wartości transaminaz. Przy zwiększeniu wartości transaminaz o więcej niż 2, ale mniej niż 3-krotności wartości prawidłowych wskazana jest redukcja dawki. Gdy wystąpią istotne odchylenia w badaniach biochemicznych, może zająć konieczność odstawienia leku na 1–2 tygodnie. Jeżeli zaburzenia będą się utrzymywały dłużej niż 2–3 miesiące lub jeśli stężenie aminotransferaz będzie przewyższało normę w 5 z 9 badań w ciągu 12 kolejnych miesięcy, należy wykonać biopsję wątroby. Wskazaniem do biopsji tego narządu jest również zmniejszenie stężenia albumin u chorych z prawidłowym stanem odżywienia i gdy choroba podstawowa pozostaje pod kontrolą. Według nowych zaleceń u pacjentów bez wykładników uszkodzenia wątroby i bez współistniejących czynników ryzyka pierwszą biopsję wątroby należy wykonać po przyjęciu dawki kumulacyjnej 3,5–4 g. U chorych z większym ryzykiem uszkodzenia wątroby dawką kumulacyjną będącą wskazaniem do biopsji jest 1–1,5 g i każda jej wielokrotność [4]. W piśmiennictwie znajdują się też inne zalecenia co do biopsji wątroby sugerujące, że pierwszą biopsję należy wykonać po 2 latach od wdrożenia leczenia i powtarzać ją po każdym kolejnych 2 latach [8]. Wynik biopsji sugerujący uszkodzenie wątroby w stopniu I lub II w skali Roenigka nie powinien wpłynąć na stosowane leczenie. Jeżeli będzie to uszkodzenie w stopniu IIIA, należy powtórzyć biopsję po kolejnych 6 miesiącach terapii lub rozważyć zakończenie leczenia MTX. Stopień IIIB lub

IV wyklucza dalsze podawanie tego leku [4]. Do oceny stopnia zwłóknienia wątroby próbowano włączyć oznaczenie stężenia aminokońcowego peptydu prokolagenu 3 (PIIINP) w surowicy, ale badanie to budzi sporo zastrzeżeń i ostatecznie biopsja wątroby pozostaje złotym standardem w ocenie tego powikłania [6]. U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć regularne wykonywanie testów ciążowych [4].

Dawkowanie

Obecnie przyjęte schematy podawania MTX obejmują doustną dawkę jednorazową raz w tygodniu i doustną dawkę rozłożoną na dwa lub trzy podania w odstępach 12-godzinnych [2]. Drugi z wymienionych powyżej schematów leczenia zaproponowali Weinstein i Frost w 1971 roku. Takie dawkowanie ma ograniczać dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [45]. Niedawno do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów wdrożono zastrzyki w postaci iniekcji podskórnych MTX. Taka forma podania pozwala na szybsze uzyskanie maksymalnego stężenia w surowicy w porównaniu z podaniem doustnym oraz zwiększa biodostępność leku [2, 46–48]. Obserwowano również zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Zmiana sposobu podawania leku wpływała również na osiągnięcie lepszych efektów terapeutycznych w tej grupie chorych i umożliwiła zredukowanie dawek glikokortykosteroidów [2, 49, 50]. Bingham i wsp. [51] sugerowali wręcz, że przed zastosowaniem leków biologicznych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów należy wdrożyć MTX w postaci parenteralnej. Niekiedy obserwowano łagodne odczyny w miejscu wkłucia.

Wielu ekspertów zaleca rozpoczęcie terapii od małych dawek (tzw. dawek testowych), rzędu 5 mg na tydzień, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (głównie ze strony układu krwiotwórczego i nerek), co jest istotne zwłaszcza u chorych predysponowanych do ich pojawienia się. Inni autorzy wdrażają od razu MTX w dawce 15 mg. Nie ma jednak badań, które jednoznacznie rozstrzygnęłyby ten problem. Dawki stosowane w terapii łuszczycy mieszczą się najczęściej w przedziale 7,5–22,5 mg na tydzień [4]. Metotreksat podaje się zazwyczaj w postaci tabletek o gramaturze 2,5 i 10 mg. Niedawno wprowadzono jednak nową postać leku – ampułkostrzykawkę, zawierającą roztwór MTX o stężeniu 50 mg/ml. Ampułkostrzykawkę mają różną gramaturę i pozwalają na podanie dawek: 7,5, 10, 15, 20, 25 mg przy jednorazowym uktłuciu. W trakcie rejestracji są ampułkostrzykawkę zawierające dawkę 30 mg. Chory może wykonać zastrzyk samodzielnie w warunkach ambulatoryjnych. Przed podjęciem decyzji o odstawieniu leku lub modyfikacji dawki z uwagi na brak działania powinno się odczekać minimum 4–8 tygodni, gdyż taki jest okres, po którym zazwyczaj uzyskuje się pełny efekt terapeutyczny [2, 4].

Należy stwierdzić, że 50-letnie doświadczenie dermatologów w leczeniu łuszczycy MTX w żaden sposób nie umniejszyło znaczenia tego leku, pomimo że na rynku pojawiają się coraz to nowe substancje, takie jak cyklosporyna czy leki biologiczne. Metotreksat nadal jest jednym z częściej stosowanych leków, szczególnie w łuszczycy stawowej, i stanowi istotną składową wszelkich konsensusów i wytycznych dotyczących leczenia łuszczycy [52–54]. W Polsce uzyskanie refundacji na leczenie lekami biologicznymi łuszczycy stawowej opatrzone jest m.in. klauzulą, zgodnie z którą obserwowano niezadowolającą odpowiedź bądź nietolerancję MTX w dawce 25 mg na tydzień [55]. W wielu przypadkach wręcz pożądane jest jego dołączenie do terapii lekami biologicznymi. Im lepiej znamy MTX, tym lepiej radzimy sobie z kontrolą jego działań niepożądanych, m.in. przez suplementację kwasem foliowym czy modyfikację sposobu podania. Okazuje się też, że MTX rzadziej przyczynia się do rozwoju ciężkich powikłań wątrobowych, niż wynikałoby to z pierwszych doniesień [4, 6]. Warto dodać, że poza dużą skutecznością w redukcji PASI, MTX istotnie poprawia jakość życia chorych na łuszczycę [20, 22, 23].

Podsumowując – jeśli wytyczne (właściwy dobór chorych, okresowe badania laboratoryjne, testy ciążowe, stosowanie adekwatnych dawek leku i optymalnej drogi jego podania, suplementacja kwasem foliowym) są przestrzegane, to MTX jest bezpiecznym i skutecznym lekiem, a co więcej – relatywnie niedrogim. Może być stosowany we wszystkich postaciach łuszczycy o średnio ciężkim i ciężkim przebiegu, włączając w to łuszczycę stawową.

Piśmiennictwo

- Zimecki M, Artym J. Działanie metotreksatu na odpowiedź immunologiczną w wybranych modelach doświadczalnych. *Postępy Hig Med Dosw* 2004; 58: 226-35.
- Świerkot J. Podskórne iniekcje metotreksatu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 407-14.
- Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *Arch Dermatol* 1958; 78: 200-3.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824-37.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriasis arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387-94.
- Lindsay K, Fraser AD, Layton A, et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology* 2009; 48: 569-72.
- Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 617-32.
- Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 37-45.
- Potemski P, Płużańska A. MTA (LY 231514) – nowy antagonist kwasu foliowego. *Onkol Pol* 1999; 2: 163-7.
- Strauss G, Osen W, Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 255-66.
- Dayan M, Segal R, Mozes E. Cytokine manipulation by methotrexate treatment in murine experimental systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1075-82.
- Neurath MF, Hildner K, Becker C, et al. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA); a mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 42-55.
- Seitz M, Zwicker M, Loetscher P. Effects of methotrexate on differentiation of monocytes and production of cytokine inhibitors by monocytes. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2032-8.
- Bansback N, Sizto S, Sun H, et al. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systemic review and meta-analysis. *Dermatology* 2009; 219: 209-18.
- Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 513-26.
- Nowak D, Lewandowicz J, Dbkowska B, Marczak J. Combination of methotrexate and prednisone decreases circulating concentrations of interleukin 1 beta and interleukin 6 in patients with rheumatoid arthritis. Poor correlation of cytokine suppression with clinical improvement. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12: 13-21.
- Ciesielski CJ, Pflug JJ, Mei J, Piccinini LA. Methotrexate regulates ICAM-1 expression in recipients of rat cardiac allograft. *Transpl Immunol* 1998; 6: 111-21.
- Gangemi S, Merendino RA, Guarneni F, et al. Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis: preliminary considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 42-6.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558-66.
- Heydendael VMR, Spuls PI, Opmmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65.
- Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from North India. *J Dermatol* 2003; 30: 458-63.
- Flytström I, Stenberg B, Svensson Å, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116-21.
- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1013-8.
- MacKie RM, Fitzsimons MB. Risk of carcinogenicity in patients with psoriasis treated with methotrexate or PUVA singly or in combination. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 467-9.
- Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatol Treat* 2008; 19: 22-6.
- Pastuszka M, Kaszuba A. Acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis – current state of knowledge. *Postępy Derm Alergol* 2011; 28: 285-92.

27. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
28. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
29. Strober BE. Successful treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept and methotrexate in patient newly unresponsive to infliximab. *Arch Dermatol* 2004; 140: 366.
30. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 90: 711-6.
31. Yang CP, Kuo MC, Guh JY, Chen HC. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and review of literature. *Renal Failure* 2006; 28: 95-7.
32. Stankiewicz-Habrat P, Brzeźńska-Wcisło L. Changes in the dynamics of hair growth in rats after application of methotrexate, metoprolol and naproxen. *Postep Derm Alergol* 2010; 27: 11-7.
33. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R151.
34. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular disease in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262-7.
35. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7.
36. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131-5.
37. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1169-74.
38. Brownell I, Strober BE. Folate with methotrexate: big benefit, questionable cost. *Br J Dermatol* 2007; 157: 213.
39. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, et al. The effect of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999; 92: 551-63.
40. French AE, Koren G. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Family Phys* 2003; 49: 577-8.
41. El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl* 1979; 3: 177-9.
42. Hirsh A. Male subfertility. *BMJ* 2003; 327: 669-72.
43. Metex package leaflet.
44. Iven H, Brash H. Cephalosporins increase the renal clearance of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in rabbits. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 139-43.
45. Weinstein G, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971; 103: 33-8.
46. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993; 20: 1845-9.
47. Kabisch S, Weigand T, Plischke H, Menninger H. Bioavailability of methotrexate (MTX) following different routes of application. *Akt Rheumatol* 2004; 29: 197-200.
48. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 645-8.
49. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 73-81.
50. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Carbal DA, et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who failed oral methotrexate. *J Rheumatol* 2004; 31: 179-82.
51. Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology* 2003; 42: 1009-10.
52. Papp K, Gulliver W, Lynde C, et al. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg* 2011; 15: 210-9.
53. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137-74.
54. Mease PJ. Psoriatic arthritis – update on pathophysiology, assessment, and management. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010; 68: 191-8.
55. Ministerial ordinance of Polish Ministry of Health Care 17th August 2011.