



Methotrexat

Skład 1 tabl. zawiera 2,5 mg lub 10 mg metotreksatu.

Działanie

Cytostatyk z grupy antymetabolitów działający głównie w fazie S cyklu komórkowego. Jest antagonistą kwasu foliowego - silnym inhibitorem dehydrogenazy tetrahydrofolianowej. Kwas foliowy (dihydrofoliowy - DHF), aby spełniać rolę ważnej witaminy w organizmie musi zostać przekształcony do kwasu folinowego (kwas tetrahydrofoliowy - THF) - czynnego biologicznie zwi

ązku, koniecznego dla syntezy kwasów nukleinowych. THF przenosi jednostki jednowęglowe do odpowiednich zasad. Tym samym hamuje syntezę kwasu tymidylowego (synteza DNA) i inozynowego (dla RNA) - prekursorów tymidynowych, adeninowych i guanidynowych nukleotydów DNA i RNA. Zahamowanie aktywno

ści enzymu katabolizuj

ącego reakcję redukcji DHF do THF powoduje brak tego ostatniego zwi

ązku i zakłócenie życiowo ważnych funkcji komórki - w efekcie prowadzi do jej

śmierci. Ostatnio istotn

ą rolę w mechanizmie działania MTX przypisuje się powstawaniu wewn

ątrzkomórkowemu tzw. form poliglutamylowych leku - wolniej opuszczaj

ących komórki docelowe i przez to dłużej działaj

ących. Antagoni

ści kwasu foliowego wskutek podobieństwa strukturalnego do DHF i znacznie zwiększonego powinowactwa do enzymu konkurencyjnie blokuj

ą jego działanie. Metotreksat jest najpowszechniej stosowanym lekiem tej grupy. Wi

ąże się z enzymem około 10 000 razy silniej niż DHF, praktycznie w sposób nieodwracalny. Po podaniu doustnym wchłania się łatwo z przewodu pokarmowego. Zwiększenie dawki powoduje

zmniejszenie biodostępno

ś

ci leku, wskutek wysycenia możliwo

ś

ci wchłaniania. Maksymalne stężenie we krwi uzyskuje po 1-4 h od podania doustnego. $T_{0,5}$ wynosi 8-10 h. W niewielkim (< 30%) stopniu jest metabolizowany w w

ą

trobie. 90% leku wi

ą

że się z białkami osocza. W ci

ą

gu 24 h 50-80% leku wydala się z moczem w postaci nie zmienionej. Nieznaczna czę

ś

ć zwi

ą

zku wydalana jest z żółci

ą

- czę

ś

ć ulega recykulacji wewn

ą

trzw

ą

trobowej, reszta wydala się z kałem. Lek ulega kumulacji w organizmie nawet do kilku tygodni -

zwi

ą

zany z dehydrogenaz

ą

magazynowany jest w tkankach, głównie w

ą

trobie i nerce. Przenika do jam ciała, słabo do płynu mózgowo - rdzeniowego. Powolne

uwalnianie z płynu wysiękowego przedłuża jego wydalanie z organizmu i może nasilać

działanie toksyczne. Należy wtedy usuwać wysięk lub prowadzić terapię monitorowan

ą

. Skrót nazwy leku: MTX.

Wskazania

Nowotwory złośliwe i nowotworowe choroby krwi takie jak: ostra białaczka limfoblastyczna,

chłoniaki złośliwe niezziarnicze, zajęcie o.u.n. w przebiegu ostrej białaczki,

nabłoniak kosmówkowy, rak sutka, jądra, jajnika,

drobnokomórkowy rak płuc, nowotwory szyi i głowy, nasieniaki, mięsaki ko

ś

ci. Lek stosuje się także w celu uzyskania immunosupresji, zwłaszcza w dermatologii, w

ciężkich, uogólnionych i opornych na inne leczenie postaciach łuszczycy, łuszczycowym i

reumatoidalnym zapaleniu stawów, oraz w transplantologii jako zapobieganie chorobie HvG

oraz GvH. Znajduje zastosowanie w leczeniu chorób z autoagresji.

Przeciwwskazania

Ciąża i okres karmienia piersią. Nadwrażliwość na lek. Ciężka niewydolność wątroby i nerek. Mielosupresja. Leukopenia poniżej $3 \times 10^9/l$, trombocytopenia poniżej $100 \times 10^9/l$. Choroby zakaźne, owrzodzenia jamy ustnej i przewodu pokarmowego, szczególnie przebyte zabiegi operacyjne. W niewydolności w ciąży dawka winna być dostosowana do poziomu bilirubiny.

Działanie niepożądane

Przewód pokarmowy: jadłowstręt, nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej oraz błon śluzowych o różnym stopniu nasilenia (wymaga miejscowych działań osłonowych oraz jest ograniczone przy prawidłowo prowadzonej terapii oszczędzającej); przy wysokich dawkach MTX - biegunka z objawami zespołu złego wchłaniania; krwotoczne zapalenie jelita, nawet perforacja. Hepatotoksycznie (podwyższenie aktywności enzymów w wątrobowych i bilirubiny) najczęściej odwracalna, jednak może prowadzić do marskości i ostrego zaniku wątroby, przy długotrwałej terapii lub przy współistnieniu zakażeniu HBV i HCV. Układ krwiotwórczy: mielosupresja - leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość (nadir 7-10 dni, powrót do 14-16 dni). Układ moczowo-płciowy: nefrotoksycznie, ostra martwica cewek nerkowych; leczenie wymaga monitorowania wydolności nerek, oliguria i anuria, dyselektrolitemie, mocznica, krwimocz, zapalenie pęcherza moczowego, zaburzenia jajczkowania i spermatogenezy, zaburzenia miesiączkowania, działanie teratogenne. Układ nerwowy: neurotoksycznie dotyczy

ą
ca zwłaszcza o.u.n. - bóle głowy, zaburzenia
ś
wiadomo
ś
ci, zaburzenia widzenia, parestezje i ataksja, afazja, niedowład połowiczny, drgawki, przy
podawaniu dokanałowym i napromienianiu o.u.n. może wyst
ą
pić podostry zespół demielinizacyjny. Skóra: odczyny alergiczne (wysypka,
ś
wi
ą
d, pokrzywka), złuszcza
ą
ce zapalenie skóry, wypadanie włosów, nadwrażliwo
ś
ć na
ś
wiatło, wybroczyny. Układ oddechowy: nacieki i
ś
ródmi
ą
ższowe zwłóknienie płuc. Inne: gor
ą
czka, osteoporoza (w trakcie długotrwałej terapii podtrzymuj
ą
cej wymaga ona stosowania formy 25 OH witaminy D3).

Interakcje

Słabe kwasy, np. salicylany, sulfonamidy, probenecyd, cefalotyna, benzylopenicylina hamują konkurencyjnie wydalanie MTX przez kanaliki nerkowe. Salicylany, sulfonamidy, fenylbutazon, fenytoina, tetracykliny wypierają

ą
MTX z po

ą
czeń z białkami, zwiększają

ą
c jego toksyczność

ś
ć. Gryzeofulwina przyspiesza jego metabolizm i osłabia działanie. Hydrokortyzon i prednizon (oraz inne steroidy) osłabiają

ą
cytotoksyczne działanie MTX na szpik. Ko-trimoksazol i sulfonamidy, wykazują

ą
ce podobny mechanizm działania, nasilają

ą

toksyczno

ś

c wysokich dawek leku. Mleko oraz nie wchłaniają

ą

ce się z przewodu pokarmowego antybiotyki (polimiksyny, aminoglikozydy) zmniejszają

ą

wchłanianie MTX. L-Asparaginaza poprzez hamowanie syntezy białek przed przej

ś

ciem komórki z fazy G1 w fazę S, chroni komórki przed cytotoksycznym (w fazie S) działaniem

MTX. Preparaty witaminowe zawierają

ą

ce kwas foliowy i pochodne mogą

ą

zmniejszyć efektywno

ś

ć MTX.

Dawkowanie

Doustnie, 5 mg raz dziennie w kombinacji z merkaptopurinem. Przy leczeniu łuszczycy 1,25-2,5 mg 2 razy dziennie.

{jcomments off}