

Žluté lány slunečnic, které jsem před týdnem spatřil podél maďarské dálnice M1 cestou do Budapešti, ve mne evokovaly myšlenku podívat se pod kůži notoricky známému léčivu ze skupiny antimetabolitů kyseliny listové

—

methotrexatu.

Dnes a denně se s ním setkáváme při přípravě cytostatik. Dávková variabilita methotrexatu je široká a mezi cytostatiky víceméně ojedinělá. V léčbě se pohybujeme v rozpětí od jednotek mg po tisíce gramů methotrexatu v jednotlivé dávce. Nižší systémové dávky (parenterální, perorální) postačují na docílení imunosuprese u autoimunitních onemocnění, používají se také v udržovací léčbě akutní lymfoblastické leukémie, nižší lokální dávky podány intratekálně či intraventrikulárně jsou pak při léčbě a prevenci meningeální infiltrace zejména u hematologických nádorů a léčbě některých solidních tumorů mozku, vyšší až vysoké systémové dávky jsou vyhrazeny k systémové léčbě malignit.

Hodně se ví o mechanismu účinku methotrexatu zprostředkovaném přes inhibici enzymu dihydrofolátreduktázy. Zde jsme doma, jsme-li tázáni, jak leukovorin – citrovorum faktor (folinát) obejde blokádu dihydrofolátreduktázy. I když, na druhou stranu, víte jak si vysvětlit podávání folátu, nikoliv folinátu započato den po systémové aplikaci nízkodávkovaného methotrexatu při léčbě revmatoidní artritidy? Myslíte si, že použití folinátu se pojí výlučně s vysokodávkovaným methotrexatem a použití folátu s nízkodávkovaným methotrexatem?

Neustále se diskutuje o správné volbě antidota (folát, folinát), o správném načasování sekvence podávání methotrexatu a antidota, o celkovém počtu dávek antidota, přičemž se zohledňují farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti methotrexatu a jeho antidot. Cílem je minimalizovat toxicitu za maximalizování terapeutického účinku.

Méně známý je mechanismus účinku methotrexatu podrobně popsán např. v článku MUDr. Jiřího Grima [1] aktuálně z Kliniky onkologie a radioterapie LFUK a FN v Hradci Králové. Jemu a jeho bývalým kolegům z Ústavu farmakologie LFUK v Hradci Králové si zde dovoluji veřejně poděkovat za odbornou e-mailovou rozpravu týkající se sekvence podávání folinátu po nízkodávkovaném methotrexatu použitým posttransplantačně (alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby) při prevenci reakce štěpu vůči hostiteli. Ač možná neuvěřitelné, ale i nízkodávkovaný methotrexat u alogenně transplantovaných pacientů výrazně zhoršuje projevy mukozitidy, vzniklé třebaže v souvislosti s přípravným předtransplantačním režimem. V článku stojí, že methotrexat blokuje aminoimidazol-karboxamidribonukleotid (AICAR) transformylázu, čímž ve finále zvedá hladiny adenosinu. Ukazuje se, že v aktivaci, lépe supresi, imunitního systému zřejmě adenosin hraje jednu z klíčových rolí.

Také Vás na tomto místě napadlo, proč jako antidotum methotrexatu nepoužít látky blokující adenosinové receptory a máme v případě potřeby zčásti vyhráno? Objevili jste, stejně jako já, již objevené. Teofylin se zde jeví být léčivem volby. Nicméně také díky jeho interakčnímu

potenciálu a z toho plynoucím nežádoucím účinkům stojí opodál. Je pochopitelné, že o teofylinu (paralelně folinátu a folátu) se uvažuje nikoliv jako o antidotu methotrexatu ve vztahu k jeho účinnosti, ale jako o antidotu methotrexatu ve vztahu k jeho toxicitě, i když, možná, účinnost a toxicita jdou zčásti ruku v ruce v případě methotrexatu a teofylinu přes adenosin. Navzdory pochybám se aplikace teofylinu systémově po intratekální aplikaci methotrexatu s cílem zmírnit bolesti hlavy způsobné vazodilatací cév po nadměrné stimulaci adenosinových cévních receptorů, jeví jako kausální léčba. Můžeme to samé říct o systémové aplikaci teofylinu po diagnostické lumbální punkci u onkologických pacientů? Jedná se o bolest hlavy stejné etiologie? Není zde podání teofylinu spíše jaksi zelinářské (prosím, farmakognostiky, ať toto přirovnání neberou osobně, váha přírodních látek je obecně nezpochybnitelná), podobně jako podání metylxantinů v analgetických směsích?

Na webu Nemlek-u se objevila zpráva o depu Voraxazy v Nemocniční lékárně FN Motol – dalšího antidota methotrexatu, dovolím si konstatovat – nejméně známého a nejnákladnějšího, i když tyto dvě jeho charakteristiky bych asi nedával do souvislosti [2].

Má poslední otázka v methotrexatovém kvízu proto směřuje k předávkování methotrexatu při intratekální aplikaci. Jaký přípravek byste zde použili? Máme nebo chybí nám informace o schématu aplikace antidota v tomto případě? Více naleznete také na níže uvedeném odkazu [3].

Doufám, že jsem Vás tímto příspěvkem neznejistil, jako sám sebe, že jste hravě zvládli zodpovědět nastolené otázky a že jste se tak mohli opět vysmát Sokratovu výroku: „Scio me nihil scire“ (Vím, že nic nevím).

S maďarskou inspirací se sluší rozloučit se jak jinak než maďarsky:

Találkozunk legközelebb ! (Nashledanou příště !)

[1]
<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/interakce-nizkodavkovaneho-metotrexatu-133843>

[2]
<http://www.nemlek.cz/index.php/categoryblog/250-pohotovostni-zasoba-pipravku-voraxaze>

[3]
http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1786/e68508/e14080/VONPSleafletV09English_ger.pdf

Podzim hraje všemi barvami, aneb žlutá jako methotrexat

Napsal uživatel Martin Ševc

Pondělí, 06 Září 2010 22:57 - Aktualizováno Neděle, 13 Únor 2011 22:42

PharmDr. Martin Ševc, nemocniční lékárna FN Motol