САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Терапия метотрексатом – что нужно знать дерматологу?

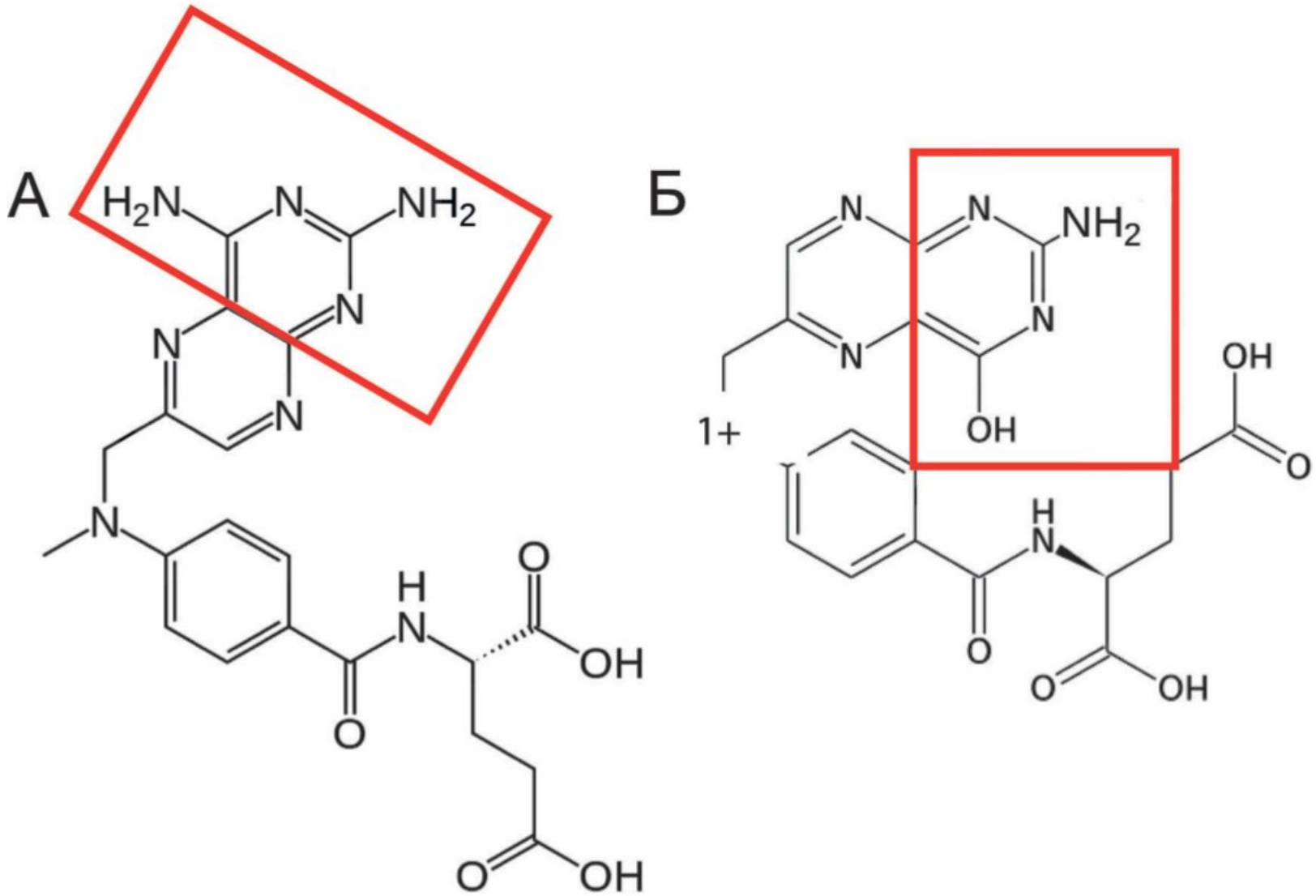
Доклад подготовила студентка 5 курса медицинского факультета 506 группы
Шаабани София Абдельхамидовна

Руководитель СНО:
Оганесян Марианна Вигеновна

Дата заседания: 28.11.19

Метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонист фолиевой кислоты.

- Фармакологическое действие: противовоспалительное и иммуносупрессирующее;
- Основной механизм действия: конкурирует с фолиевой кислотой за фолатные рецепторы;
- Был синтезирован в 1947 году и использовался для лечения лимфобластного лейкоза у детей;



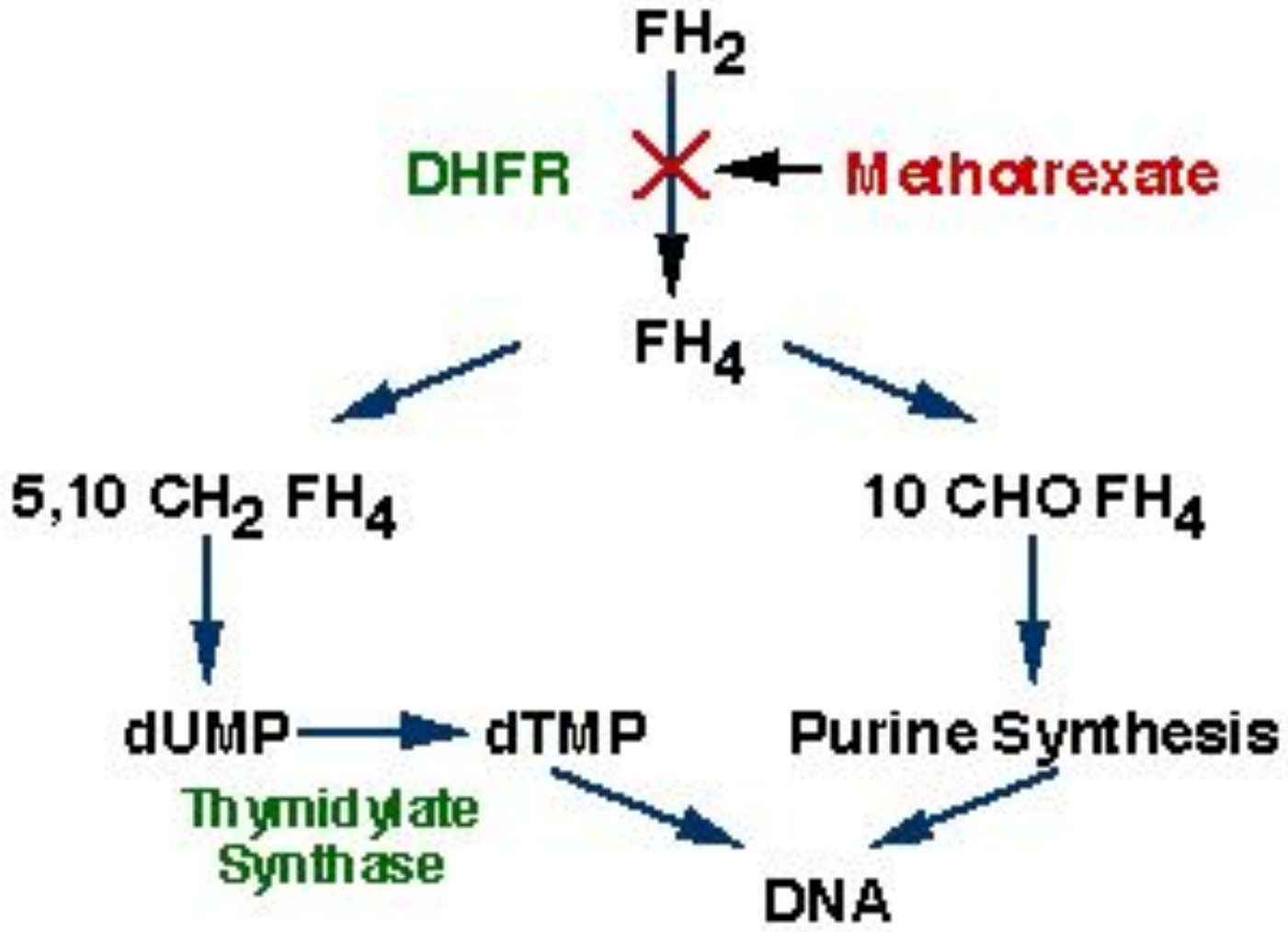
Рисунок

Структуры метотрексата (А) и фолиевой кислоты (Б). Различия между молекулами отмечены рамками

Матушевская Е. В., Свирщевская Е. В. Метотрексат в дерматологии: новые формы и новые применения //Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. – №. 4. – С. 59-64.

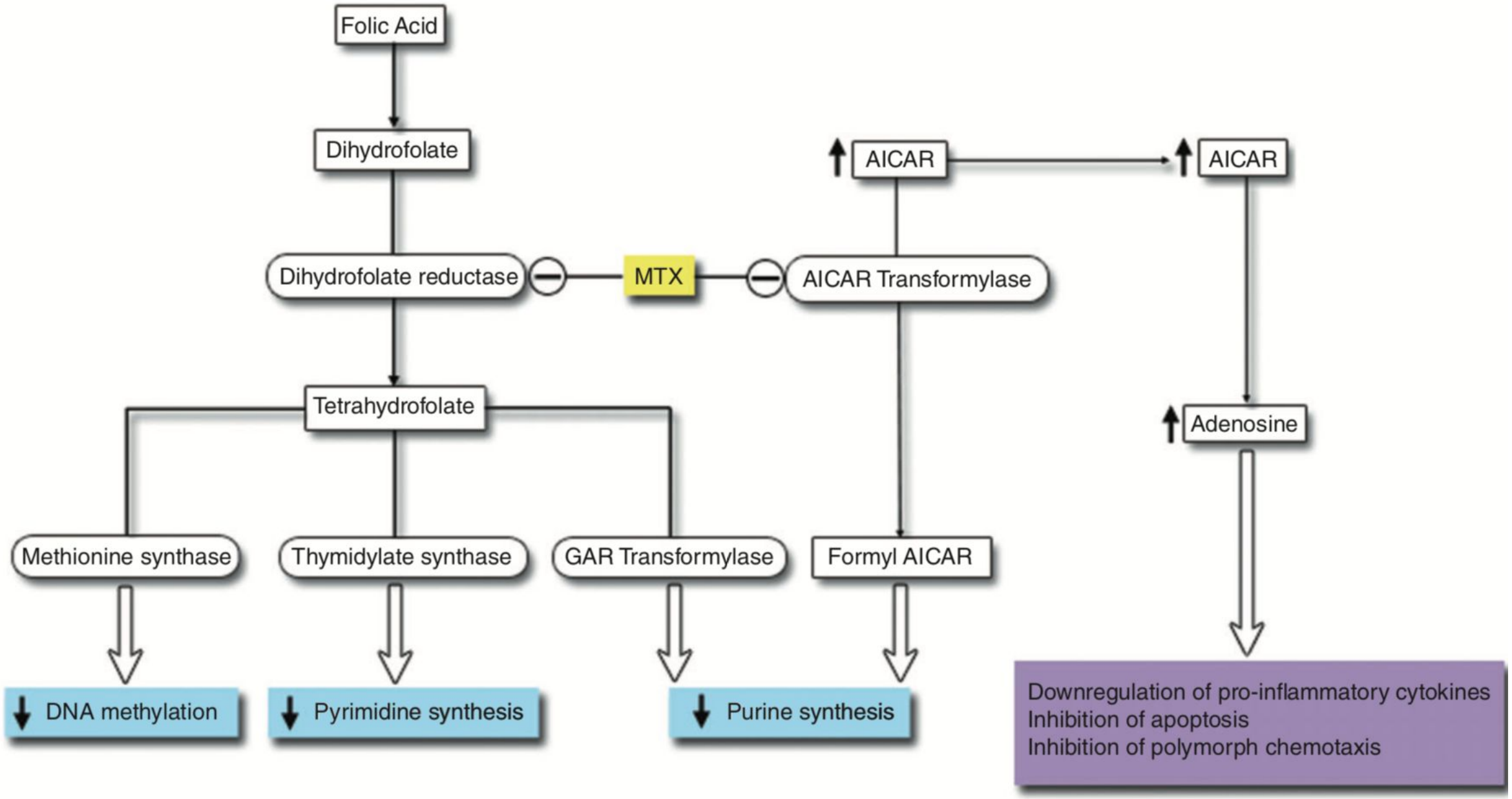
Механизм действия

1. Ингибирование фермента дигидрофолатредуктазы



Итог:

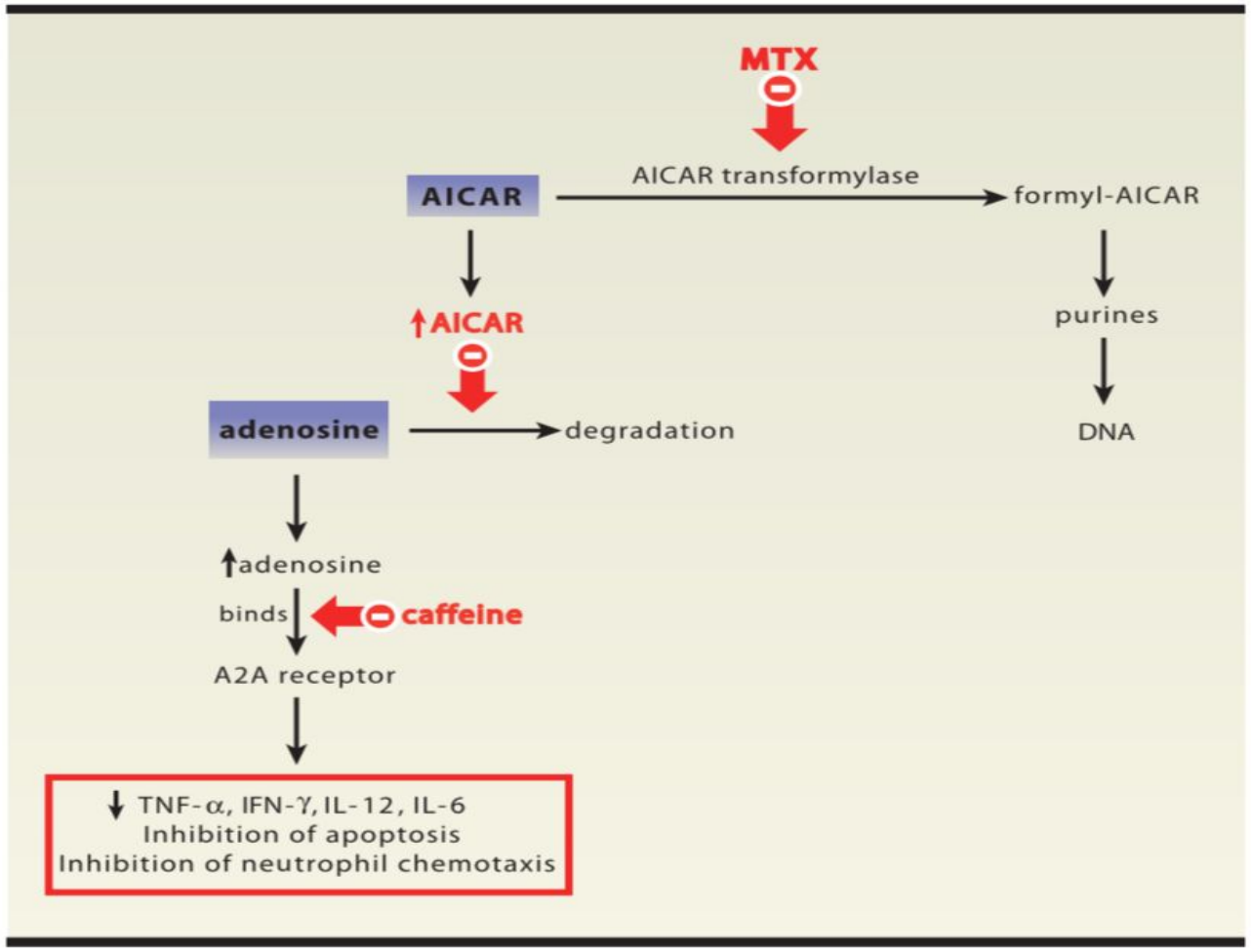
- Мишень: клетки с большим количеством фолатных рецепторов – активно пролиферирующие клетки
- Таким образом реализуется <u>антинеопластическое действие</u>



Shen S. et al. The use of methotrexate in dermatology: a review //Australasian Journal of Dermatology. – 2012. – Т. 53. – №. 1. – С. 1-18.

Механизм действия

2. Ингибирование 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид (AICAR) трансформилазы и повышени



Bangert C. A., Costner M. I. Methotrexate in dermatology //Dermatologic therapy. – 2007. – Т. 20. – №. 4. – С. 216-228.

Фармакокинетика

- Возможно как пероральное, так и парентеральное введение препарата;
- При пероральном приеме биодоступность около 60% (может варьировать от 20% до 70%), при парентальном – выше;
- Максимальной концентрации при приеме внутрь достигает через 1-2 часа; прием пищи может замедлять всасывание препарата;
- 50-60% в плазме связано с альбуминами;
- 10% метаболизируется в печени с образованием полиглутаматов, 90% выводится почками в неизмененном виде;
- Период полувыведения: 3-10 часов при введении низких доз, 8-15 часов – высоких (> 30 мг).

Побочные эффекты

1)Общие: тошнота, потеря аппетита, снижение работоспособности. Дозозависимо, корректируется приемом фолиевой кислоты;

2)Со стороны системы крови: макроцитарная анемия, тромбоцитопения, лейкопения (или панцитопения).
Факторы риска для развития миелосупрессии:

- ХПН
- Повышение среднего объема эритроцитов
- Пожилой возраст
- Гипоальбуминемия
- Алкоголизм

3) Со стороны репродуктивной системы: абортивное и тератогенное действие, может содержаться в грудном молоке;

Побочные эффекты

4) Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, стоматит, развитие цирроза печени.

Гепатотоксичность – самый опасный побочный эффект!

Факторы риска для развития гепатотоксичности:

- Значительное употребление алкоголя в настоящее время или в прошлом: 1-2 напитка в день (1 напиток – 148 мл вина / 355 мл пива)
- Наследственные или приобретенные заболевания печени
- Хронический гепатит В или С
- Ожирение
- Сахарный диабет
- Регулярные отклонения от нормы АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП, ЩФ
- Прием других гепатотоксичных лекарственных препаратов

При наличии 1 и более факторов риска рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием печени пациента.

Мониторинг гепатотоксичности во время терапии

1. AAD Guidelines (9):
   a. Low-risk patients:
      i. Liver biopsy every 1 to 1.5 g of therapy in low-risk patients
      ii. After a cumulative dose of 4 g, biopsy after each 1 g of therapy
   b. High-risk patients:
      i. Consider delayed baseline liver biopsy (after 2–6 months of therapy, to establish medication's efficacy and tolerability) in at-risk patients.
      ii. Repeat liver biopsy after every 0.5–1 g of therapy
   c. After abnormal biopsy results (Table 6):
      i. For histologic grades IIIA, repeat every 6 months; consider alternative therapy
      ii. For histologic grades IIIB and IV, discontinue therapy
2. Manchester guidelines (35):
   a. Baseline PIIINP level (if possible)
   b. Repeat PIIINP levels every 2–3 months while on therapy
   c. Indications for considering liver biopsy:
      i. Pretreatent PIIINP > 8.0 μg/L
      ii. At least three abnormal PIIINP levels (> 4.2 μg/L) over a 12-month period
      iii. Elevated PIIINP level above 8.0 μg/L in two consecutive samples
   d. Indications for considering withdrawal of therapy:
      i. Elevated PIIINP level > 10.0 μg/L in three consecutive samples in a 12-month period
   e. "The decision whether to perform liver biopsy, withdraw treatment, or continue treatment despite elevated PIIINP levels must take into account other factors such as disease severity, patient age, and the ease with which alternative therapies may be used in place of methotrexate."

Bangert C.A., Costner M. I. Methotrexate in dermatology //Dermatologic therapy. – 2007. – Т. 20. – №. 4. – С. 216-228.

Побочные эффекты

5) Иммунная система: оппортунистические инфекции, реактивация туберкулеза и гепатита; вопрос безопасности применения препарата у ВИЧ-позитивных пациентов остается открытым;

6) Со стороны кожных покровов: фотосенсибилизация, диффузная алопеция, гиперпигментация, образование эрозий на месте псориатических бляшек, изъязвления на коже; корректируется приемом фолиевой кислоты;

7) Со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит, фиброз легких; обязательно уточнение наличия заболеваний легких в анамнезе;

Метотрексат-индуцированный пневмонит

1) Острый приступ одышки
2) Фебрильная температура
3) Тахипноэ > 28 в минуту и сухой кашель
4) Рентгенологические признаки инфильтративных изменений в легких
5) Лейкоцитоз < $15*10^9$
6) Отрицательные посевы крови и мокроты
7) Выявление ДН по рестриктивному типу
8) PO_2 < 7,5 кПа
9) Гистологически выявление бронхиолита или интерстициального пневмонита с гигантскими клетками

При наличии >6 критериев ставится диагноз метотрексат-индуцированного пневмонита и терапия прекращается.

Reich K., Domm S., Mrowietz U. Methotrexate therapy in dermatology //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2012. – Т. 10. – №. 5. – С. 363-370.

Побочные эффекты

8) Со стороны органов кровообращения: гипергомоцистеинемия, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, корректируется приемом фолиевой кислоты;

9) Со стороны нервной системы: головные боли, головокружение, слабость;

10) Со стороны костно-мышечной системы: патологические переломы трубчатых костей;

11) Онкогенный потенциал: риск развития лимфомы, меланомы, рака легких у пациентов с РА, принимающих метотрексат, выше, чем в популяции

Фолиевая кислота снижает выраженность побочных эффектов метотрексата со стороны системы крови, желудочно-кишечного тракта, редуцирует гепатотоксичность препарата.

Рекомендованная схема приема:

- Для пациентов, получающих 15 мг МТР в неделю: по 5 мг ФК в течение двух дней через 24 ч после приема МТР
- Для пациентов, получающих более 15 мг МТР в неделю: по 5 мг ФК в течение трех дней через 24 ч после приема МТР

Baran W. et al. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis //Expert opinion on drug safety. – 2014. – Т. 13. – №. 8. – С. 1015-1021.

Абсолютные противопоказания для назначения метотрексата:

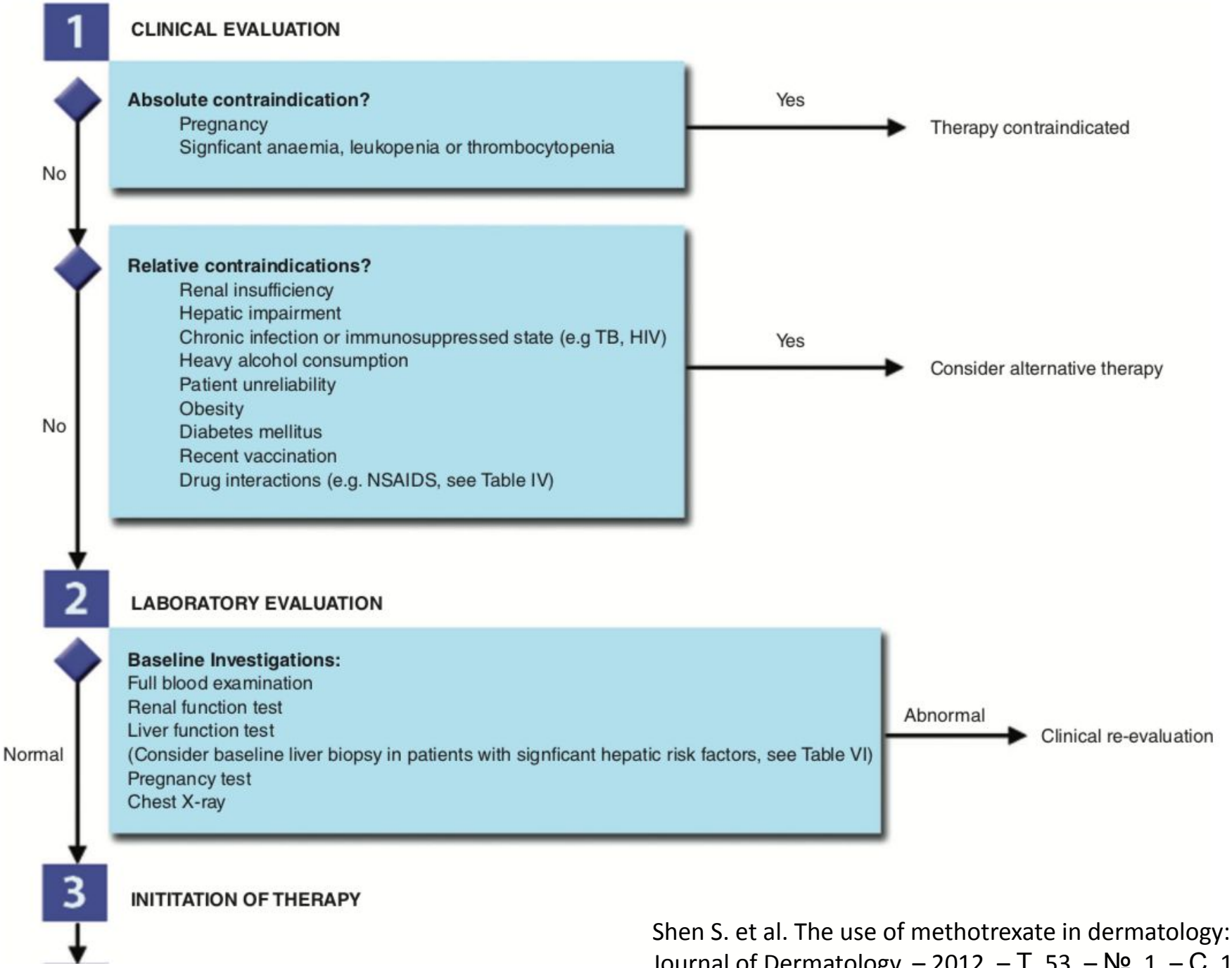
- Беременные или кормящие грудью женщины
- Заболевания печени, в том числе повышение трансаминаз в 2 и более раз
- Инфекционные заболевания (туберкулез, прогрессирующая ВИЧ-инфекция)
- Гематологические отклонения (лейкопения $<3*10^9$/л, анемия)
- ХПН (СКФ <20 мл/мин)
- Непереносимость метотрексата

Относительные противопоказания:

- Алкогольная зависимость и/или алкогольная болезнь печени
- Гепатит
- Нарушения функции почек (повышение креатинина в крови)
- Сахарный диабет
- Ожирение (ИМТ > 30)
- Иммунодефицит
- Гипоальбуминемия
- Возраст > 70 лет

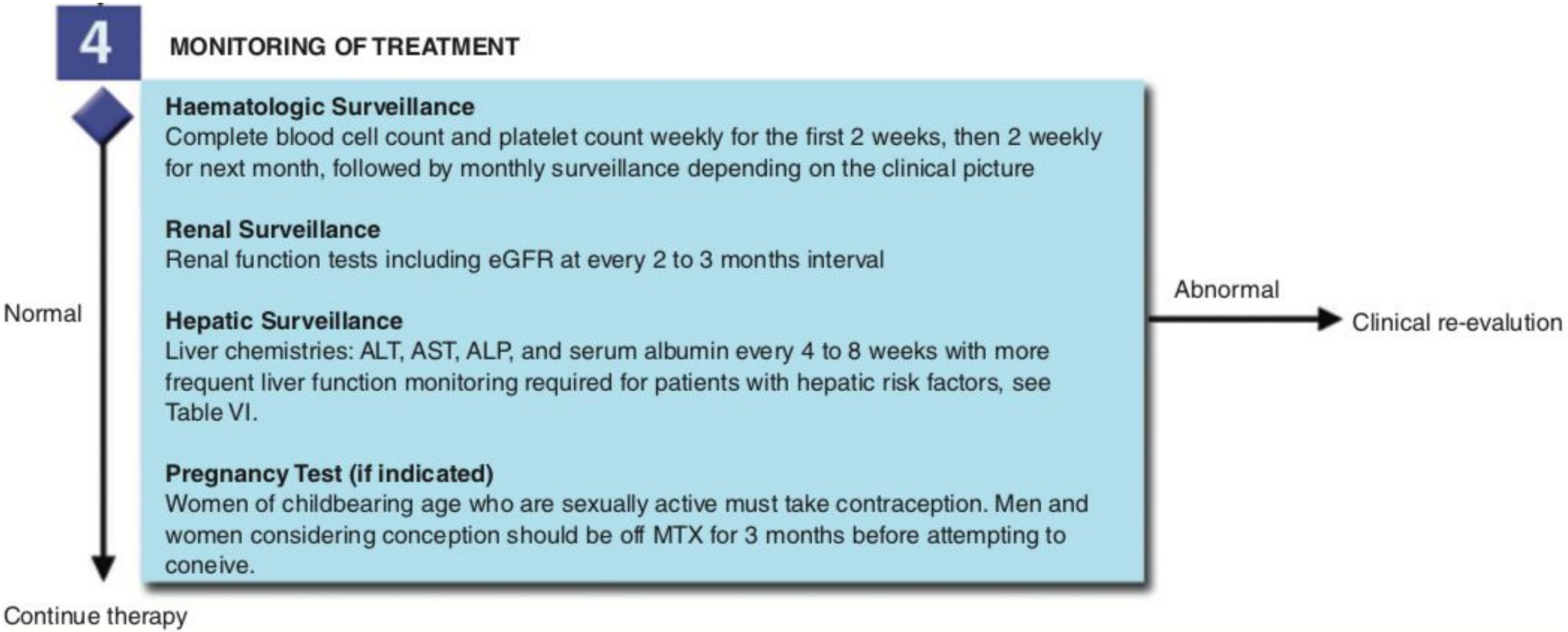
Необходимо временно приостановить лечение при:

- Рвоте
- Диарее
- Острой инфекции
- Стоматите, язвах ЖКТ
- Необходимости вакцинации живыми вакцинами



Shen S. et al. The use of methotrexate in dermatology: a review //Australasian Journal of Dermatology. – 2012. – Т. 53. – №. 1. – С. 1-18.

Мониторинг терапии



Shen S. et al. The use of methotrexate in dermatology: a review //Australasian Journal of Dermatology. – 2012. – Т. 53. – №. 1. – С. 1-18.

Контроль лабораторных показателей во время лечения метотрексатом

Методы исследования	До лечения	1-й месяц 1 раз/нед.	2–3-й месяцы каждые 2 недели	После 4-го месяца каждые 2–3 месяца
Общий анализ крови	X	X	X	X
Показатели функции печени	X	X	X	X
Креатинин/мочевина	X	X	X	X
Осадок мочи	X	X	X	X
Анализ мочи на беременность	X			
Ультразвуковое исследование печени	X			
Рентгенография грудной клетки	X			
Определение антител к гепатитам В, С	X			

Знаменская Л.Ф., Чикин В. В., Бакулев А.Л. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом

Лекарственное взаимодействие

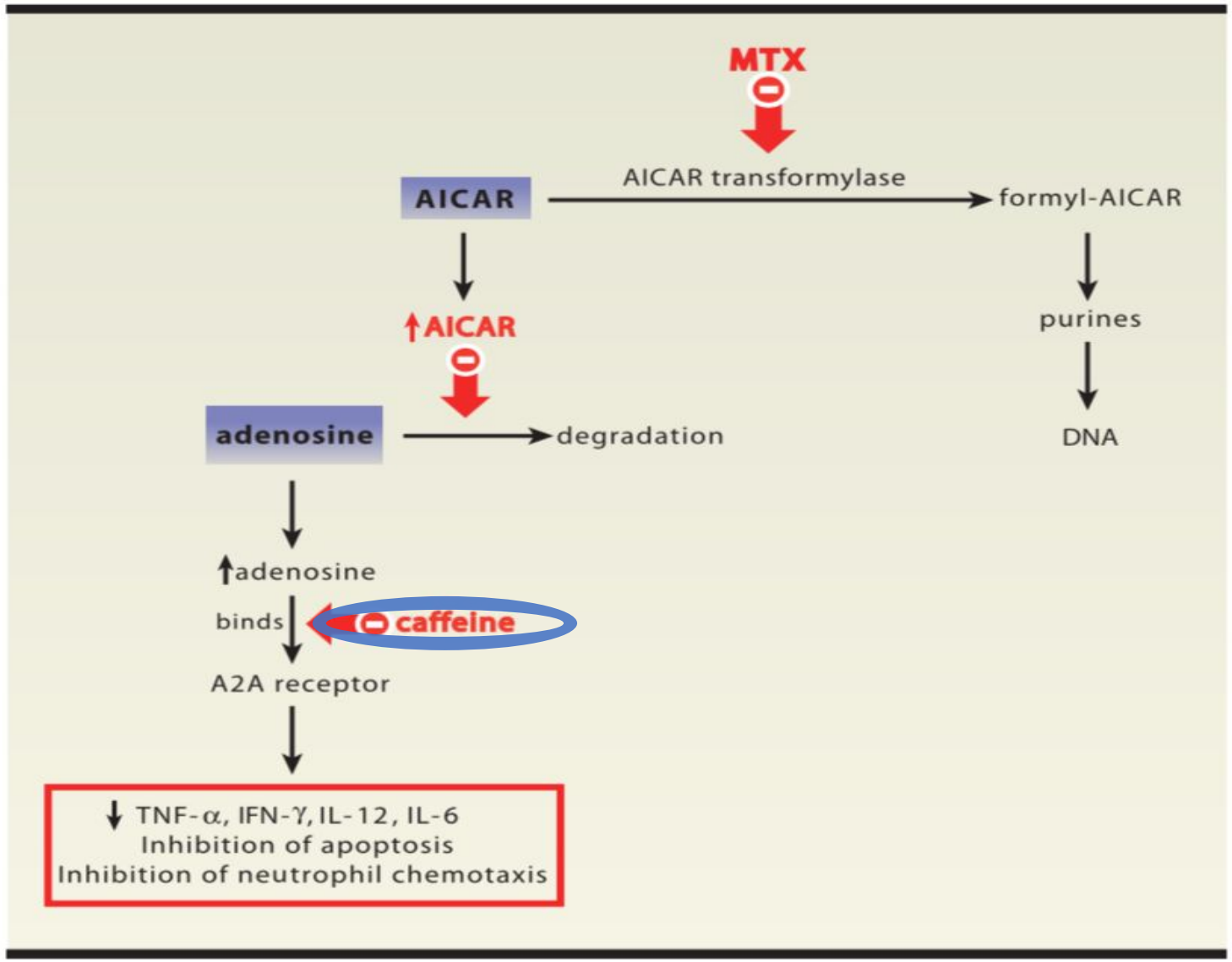
Механизм	Препараты
Снижение почечной элиминации метотрексата	Циклоспорин, салицилаты, сульфаниламиды, пробенецид, пенициллин, колхицин, НПВс (напроксен, ибупрофен)
Усиление токсического действия на костный мозг и желудочно-кишечный тракт	Этанол, котримоксазол, пириметамин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ингибиторы синтеза простагландинов, цитостатики
Вытеснение метотрексата из комплекса с белками плазмы крови	Ингибиторы синтеза простагландинов, пробенецид, барбитураты, фенитоин, ретиноиды, сульфаниламиды, производные сульфонилмочевины, тетрациклины, котримоксазол, хлорамфеникол
Внутриклеточное накопление метотрексата	Дипиридамол
Гепатотоксичность	Ретиноиды, этанол, лефлуномид
Снижение абсорбции метотрексата и нарушение его метаболизма вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника	Антибактериальные препараты с низким всасыванием в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол)

Знаменская Л.Ф., Чикин В. В., Бакулев А.Л. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом //Москва. – 2015.

Особое внимание!

- Применение сульфаниламидов и триметоприма совместно с метотрексатом может привести к развитию панцитопении
- При необходимости приема НПВС дозу метотрексата необходимо уменьшать
- Тщательный расспрос пациента об эпизодическом приеме диуретиков
- Неэффективность терапии метотрексатом может быть связана с высоким потреблением пациентом кофеина

Влияние приема кофеина на эффективность метотрексата



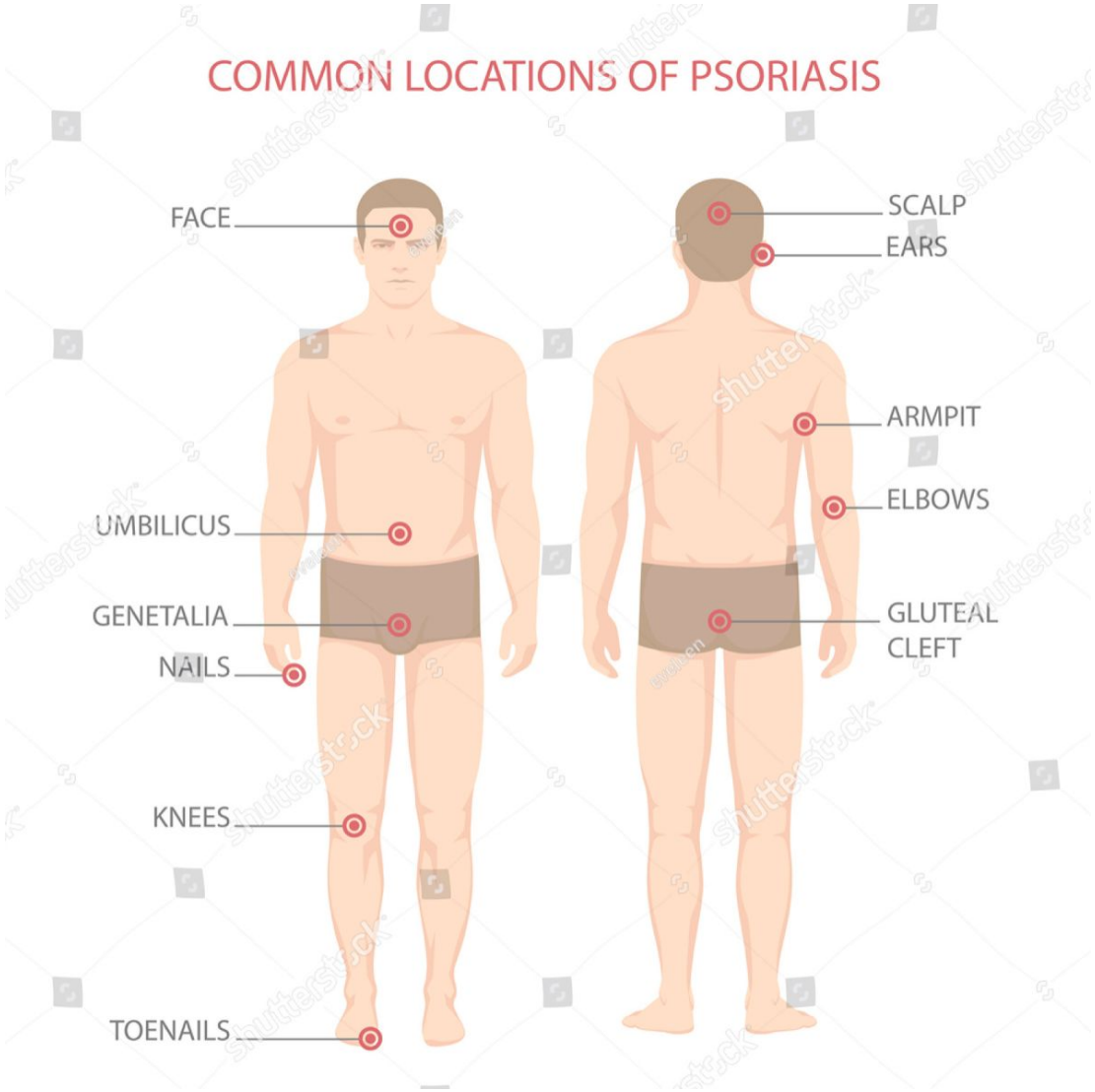
С. А., Costner M. I. Methotrexate in dermatology //Dermatologic therapy. – 2007. – Т. 20. – №. 4. – С. 216-228.

Применение

1) <u>Псориаз</u>

Применяется при:

- Вульгарном псориазе, резистентном к проводимой терапии
- Пустулезном псориазе
- Псориатической эритродермии
- Псориатическом артрите



Сочетать с приемом фолиевой кислоты!

Подбор инициирующей дозы

Европейская академия дерматовенерологии:
7,5-15 мг в неделю (в случае неэффективности может быть увеличена до 22,5 мг)
Клинические рекомендации Германии:
15 мг в неделю в течение 8 недель, в случае отсутствия эффективности увеличить до 20-25 мг в неделю
Клинические рекомендации Испании:
15-30 мг в неделю; для пациентов, принимающих препарат впервые следует подбирать более низкие дозы
Клинические рекомендации NICE (Великобритания):
5-10 мг в неделю с постепенным увеличением дозы до минимальной эффективной, но не более 25 мг в неделю
Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов:
Начальная доза: парентерально 7,5-10 мг в неделю, может быть увеличено до 30 мг; перорально 5-7,5-10-15 мг в неделю
Поддерживающая терапия: минимальная эффективная доза (не более 22,5 мг в неделю)

Учитывать:

- Тяжесть и распространенность псориаза
- Наличие и активность псориатического артрита
- Анамнез и анализы

Общие подходы к терапии:

- Первоначальная доза должна быть меньше терапевтически эффективной
- У пациентов, ранее получавших препарат, доза может быть выше
- Постепенно дозу необходимо увеличить до минимально приемлемой по профилю «польза/риск»

Применение

2) Пузырчатка
В дозе 20 мг 1 раз в неделю внутримышечно. Повышает эффективность терапии ГКС и позволяет уменьшить их курсовую дозу.

3) Дерматомиозит
Показания:
- Неэффективность ГКС в течение 3-х месяцев, стероидорезистентность
- Обострение заболевания при снижении дозы ГКС
- Тяжелые побочные эффекты ГКС
- Язвенно-некротический васкулит

Доза: 7,5-25 мг в неделю внутрь (что предпочтительнее) или внутримышечно

4) Ограниченная склеродермия
Рекомендуется при тяжелых формах в виде монотерапии или в

Применение

4) Атопический дерматит

Метотрексат может применяться при средне-тяжелом и тяжелом течении АД и при неэффективности топических ГКС, антигистаминных и, как минимум, 1 препарата второй линии.

Начальная доза: 10 мг с постепенным увеличением на 2,5 мг в неделю до достижения терапевтического эффекта.

5) Крапивница

Применяется при хронической трудно поддающейся лечению форме в виде монотерапии или совместно с ГКС.

Доза: 10-15 мг внутрь 1 раз в неделю

Применение

6) Системная и дискоидная формы красной волчанки;
Имеет стероидсберегающий эффект, применяется в дозе 10-25 мг в неделю.

7) Лимфопролиферативные заболевания;
Может применяться при лимфоматоидном папулезе и CD30 позитивных лимфомах в дозировке от 10 до 60 мг еженедельно.

8) Кожная форма саркоидоза;

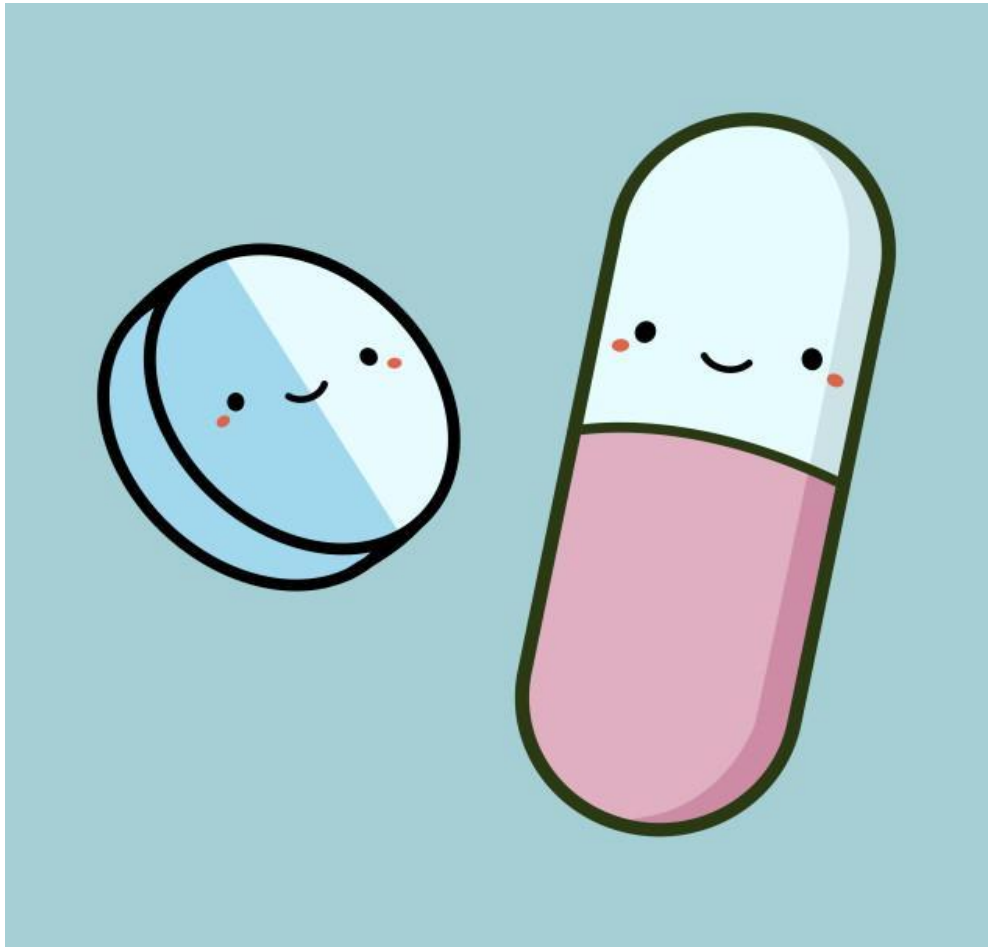
9) Кожные васкулиты.

	Strength of recommendation
Licensed indications	
Psoriasis	A
Unlicensed indications	
Lupus erythematosus – systemic and cutaneous (DLE, SCLE, chilblain lupus, lupus profundus)[a]	B
Cutaneous sarcoidosis[a]	C
Lymphoproliferative disorders (including CTCL, mycoses fungoides, lymphomatoid papulosis, pityriasis lichenoides)	C
Alopecia areata	D
Atopic eczema	D
Bullous pemphigoid[a]	D
Chronic spontaneous/idiopathic urticaria	D
Cutaneous small vessel vasculitis (including cutaneous polyarteritis nodosa, Behçet disease and erythema elevatum diutinum)	D
Dermatomyositis	D
Granuloma annulare	D
Hailey-Hailey disease	D
Langerhans cell histiocytosis	D
Necrobiosis lipoidica	D
Oral lichen planus	D
Pemphigus[a]	D
Pyoderma gangrenosum	D
Systemic sclerosis (including limited systemic sclerosis)/localized scleroderma (morphoea)[a]	D

DLE, discoid lupus erythematosus; SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma.
[a]Methotrexate generally used as a steroid-sparing agent rather than monotherapy.

Warren R. B. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016 //British Journal of Dermatology. – 2016. – Т. 175. – №. 1. – С. 23-44.

Список литературы

1. Волнухин В. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией //Дерматовенерология/под ред. АА Кубановой.—М.: ДЭКС-Пресс. – 2010. – С. 52-68.
2. Знаменская Л.Ф., Чикин В. В., Бакулев А.Л. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом //Москва. – 2015.
3. Матушевская Е. В., Свирщевская Е. В. Метотрексат в дерматологии: новые формы и новые применения //Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. – №. 4. – С. 59-64.
4. Махнева Н.В., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пузырчаткой //Москва. – 2015.
5. Bangert C. A., Costner M. I. Methotrexate in dermatology //Dermatologic therapy. – 2007. – Т. 20. – №. 4. – С. 216-228.
6. Mazaud C., Fardet L. Folate Supplementation During Methotrexate Therapy: A Population-based Retrospective Cohort Study //Acta dermato-venereologica. – 2018. – Т. 98. – №. 5-6. – С. 536-538.
7. Reich K., Domm S., Mrowietz U. Methotrexate therapy in dermatology //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2012. – Т. 10. – №. 5. – С. 363-370.
8. Shen S. et al. The use of methotrexate in dermatology: a review //Australasian Journal of Dermatology. – 2012. – Т. 53. – №. 1. – С. 1-18.
9. Warren R. B. et al. British Association of Dermatologists’ guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016 //British Journal of Dermatology. – 2016. – Т. 175. – №. 1. – С. 23-44.

Спасибо за внимание!