

Suplementacja kwasem foliowym u pacjentów z łuszczycą leczonych metotreksatem – wpływ na działania niepożądane i skuteczność

Folate supplementation in patients with psoriasis treated with methotrexate – effect on safety and efficacy

Magdalena Żychowska, Aleksandra Batycka-Baran, Andrzej Bieniek, Wojciech Baran

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przeł Dermatol 2014, 101, 409–417
DOI: 10.5114/dr.2014.46073

SŁOWA KLUCZOWE:

metotreksat, kwas foliowy, łuszczycyca.

KEY WORDS:

methotrexate, folic acid, psoriasis.

STRESZCZENIE

Metotreksat (MTX) jest lekiem powszechnie wykorzystywanym w dermatologii, m.in. jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. Podstawowym ograniczeniem terapii są działania niepożądane. Do najczęstszych należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, owrzodzenia w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, złe samopoczucie, wypadanie włosów, hepatotoksyczność, supresja szpiku. Sposobem redukcji działań niepożądanych może być suplementacja folianami, tj. kwasem foliowym lub folinowym. Istnieje jednak ryzyko, że zbyt duże dawki folianów mogą ograniczyć skuteczność leczenia. Obecnie brakuje ścisłych wytycznych dotyczących dawkowania kwasu foliowego w trakcie terapii MTX u pacjentów dermatologicznych. Po dokonaniu przeglądu bazy danych PubMed (1960 – marzec 2014 roku), znaleźliśmy jedynie kilka badań, w tym jedno badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniających wpływ suplementacji na występowanie działań niepożądanych i skuteczność terapii MTX u pacjentów z łuszczycą. Doniesienia te sugerują, że regularna suplementacja może zmniejszać odsetek działań niepożądanych, głównie zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Ciągłe niejasny jest jednak wpływ suplementacji na skuteczność terapii MTX.

ABSTRACT

Methotrexate (MTX) is commonly used in dermatology, mainly in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Gastrointestinal disorders, mouth ulcerations, malaise, hair loss, hepatic dysfunction and bone marrow suppression are the most common adverse effects of MTX therapy. The occurrence of side effects is suggested to be the main reason for discontinuation of the therapy. Supplementation with folates seems to be a good strategy in limiting adverse effects; however, excessive doses may decrease the efficacy of MTX therapy. Currently, there are no consistent recommendations for folate supplementation in psoriatic patients. An extensive PubMed search (1960 – March 2014) revealed only a few studies, with one randomized controlled trial concerning the impact of folate supplementation in patients with psoriasis. These studies support the protective effect of folate supplementation and suggest that folic acid may reduce gastrointestinal disturbances. Further research, including randomized controlled trials, should be performed.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Magdalena Żychowska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 669 422 237
e-mail:
magda.zychowska@gmail.com

WPROWADZENIE

Metotreksat (MTX) jest powszechnie wykorzystywany w reumatologii, m.in. jako lek modyfikujący przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych postaci zapaleń stawów. W dużych dawkach jest stosowany w chemioterapii przeciwnowotworowej [1], natomiast w dermatologii m.in. w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobach pęcherzowych oraz w chłoniakach skórnych [2–4].

Pierwsze doniesienie dotyczące skuteczności MTX w łuszczycy zostało opublikowane w 1958 roku [5]. Mimo prawie 70-letniego doświadczenia dermatologów w stosowaniu MTX, ciągle istnieje wiele niejasności co do mechanizmu działania tego leku w łuszczycy. Brakuje również konsensusu dotyczącego monitorowania toksycznego wpływu MTX, zwłaszcza na wątrobę, oraz suplementacji kwasem foliowym w trakcie terapii.

Głównym ograniczeniem stosowania MTX jest szeroki zakres działań niepożądanych. Suplementacja folianami (kwasem foliowym lub folinowym) jest obecnie najważniejszym sposobem redukcji nasilenia działań niepożądanych w trakcie stosowania leku. Na razie nie ma wytycznych co do sposobu i dawkowania kwasu foliowego lub kwasu folinowego. Wydaje się, że suplementacja jest dobrym sposobem ograniczenia działań niepożądanych, jednak istnieje ryzyko, że zbyt duże dawki kwasu foliowego mogą zmniejszyć skuteczność terapii MTX.

Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie aktualnych poglądów dotyczących suplementacji folianami w trakcie leczenia MTX pacjentów z łuszczycą. Po dokonaniu przeglądu bazy danych PubMed (1960 – marzec 2014 roku) znaleźliśmy jedynie kilka badań, w tym jedno badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniających wpływ suplementacji na wystąpienie działań niepożądanych i skuteczność terapii MTX u pacjentów z łuszczycą [6–11].

MECHANIZM DZIAŁANIA METOTREKSATU

Metotreksat (N-10-metyloaminopteryna) jest zaliczany do leków antymetabolicznych. Jego działanie polega na praktycznie nieodwracalnym wiązaniu i blokowaniu enzymu – reduktazy dihydrofolianowej, odpowiadającej za przekształcenie kwasu dihydrofoliowego w tetrahydrofoliowy [1]. Kwas tetrahydrofoliowy jest z kolei koenzymem transferaz biorących udział w przenoszeniu grup jednowęglowych w procesie biosyntezy puryn i pirymidyn. W ten sposób MTX zaburza prawidłowe przemiany kwasu foliowego, a co za tym idzie – również puryn i pirymidyn, czyli składników budulcowych DNA. Pośrednio MTX hamuje także syntezę RNA i białek [12].

Średnia biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi 30–90%. Zwiększenie biodostępności można uzyskać po podaniu parenteralnym. Maksymalne stężenie w surowicy lek osiąga w ciągu 1–2 godzin po podaniu doustnym i 30–60 minut po podaniu parenteralnym (domięśniowym) [13, 14]. Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, jedynie w 10% jest metabolizowany w wątrobie [15]. W chemioterapii nowotworów skuteczność dużych dawek MTX zależy od blokowania syntezy puryn i pirymidyn w tkankach o wysokim wskaźniku proliferacji.

Nie do końca poznany jest mechanizm działania MTX w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów. Przez wiele lat sądzono, że skuteczność leku w łuszczycy, chorobie związanej z przyspieszoną proliferacją keratynocytów i ich nieprawidłowym różnicowaniem, wiąże się z przejściowym i odwracalnym hamowaniem syntezy DNA w szybko proliferujących komórkach naskórka [16]. Wykazano jednak, że MTX nie tylko hamuje proliferację keratynocytów, lecz także indukuje ich różnicowanie. W warunkach *in vitro* pod wpływem MTX zwiększa się odsetek komórek zawierających inwolukrynę – białko powszechnie uznawane za marker proliferacji keratynocytów [17].

Uważa się też, że MTX ma istotne działanie immunomodulujące w naskórku. Prawdopodobnie skuteczność MTX w łuszczycowym zapaleniu stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów wiąże się z hamowaniem syntezy puryn w szybko proliferujących limfocytach, co wykazano, porównując intensywność nacieków limfocytarnych w biopsjach błony maziowej u pacjentów chorujących na łuszczycowe zapalenie stawów wyjściowo i po 6 miesiącach terapii MTX. Redukcji uległa zwłaszcza populacja limfocytów CD4+ i CD8+ oraz makrofagów CD 68+. Poza tym doszło do zmniejszenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych, MMP3 i IL-8 [18]. Ponadto MTX może indukować apoptozę limfocytów poprzez modulowanie aktywności cytokin prozapalnych [19]. Wydaje się, że szczególnie ważny jest wpływ MTX na zmniejszenie produkcji IL-22, odgrywającej ważną rolę w patogenezie łuszczycy [20].

Metotreksat rekomendowany jest w ciężkich postaciach, zwłaszcza łuszczycy plackowatej, w których nie uzyskano zadowalającej poprawy innymi metodami. Lek stosuje się raz w tygodniu doustnie lub parenteralnie (domięśniowo lub podskórnie). W przypadku stosowania doustnego lek może być podawany w jednorazowej dawce lub podzielonej na trzy, przyjmowanej w odstępach 12-godzinnych (odstęp czasowy pomiędzy pierwszą dawką a trzecią wynosi 24 godziny), co pozwala na utrzymanie istotnych stężeń leku w surowicy przez dłuższy czas [21, 22].

KWAS FOLIOWY

Kwas foliowy, nazywany folacyną lub witaminą B₉, jest związkiem z grupy witamin B, naturalnie występującym w przyrodzie w zielonych warzywach i niektórych owocach. Foliań występujące naturalnie to głównie zredukowane pochodne związane z wieloma resztami kwasu glutaminowego, podczas gdy kwas foliowy jest bardziej stabilną, w pełni utlenioną pochodną [23]. Biodostępność kwasu foliowego znacznie przewyższa biodostępność naturalnie występujących folianów, dlatego też w suplementacji stosuje się kwas foliowy. Zalecane dzienne spożycie folianów wynosi 400 µg dla kobiet i mężczyzn po 19. roku życia oraz 600 µg dla kobiet w ciąży [24]. Nie stwierdzono wahań dobowych w biodostępności kwasu foliowego z przewodu pokarmowego, w związku z tym wydaje się, że nie ma różnic między stosowaniem dawek suplementacyjnych w godzinach porannych i wieczornych [24]. Biodostępność zmniejsza się jednak, gdy kwas foliowy przyjmowany jest razem z posiłkiem [25]. Najlepszym wykładnikiem rezerw kwasu foliowego w organizmie jest oznaczenie jego stężenia w krwinkach czerwonych (norma > 316 nmol/l), które koreluje ze stężeniem folianów w wątrobie i innych tkankach organizmu [26]. Stężenie folianów w organizmie można ocenić

również na podstawie stężenia kwasu foliowego w surowicy (norma > 6,8 nmol/l) oraz stężenia homocysteiny w surowicy (norma < 14 µmol/l) [27].

Kwas folinowy (leukoworyna) jest aktywnym chemicznie metabolitem kwasu tetrahydrofoliowego, stosowanym w postaci soli wapniowej. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego czas połowicznego zaniku wynosi około 35 minut. Może być przyjmowany ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów. Ponadto jest zarejestrowany do stosowania w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego [28].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE METOTREKSATU

Głównym powodem przerywania terapii MTX jest występowanie działań niepożądanych. Według Bologna i wsp. działania niepożądane występują u 5–35% pacjentów w trakcie 5 lat terapii [29]. Do najczęstszych należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, jadłowstręt), owrzodzenia w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, zmęczenie, osłabienie, supresja szpiku kostnego (niedokrwistość, leukopenia, trombocy-

Tabela 1. Wpływ suplementacji kwasem foliowym na występowanie działań niepożądanych i skuteczność terapii MTX u pacjentów z łuszczycą

Table 1. The impact of folate supplementation on safety and efficacy of MTX therapy in patients with psoriasis

Autorzy	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Dawka MTX (tygodniowo)	Dawka kwasu foliowego lub folinowego	Działania niepożądane MTX	Skuteczność MTX
Salim i wsp. [6]	randomizowane, z podwójnie ślepią próbą	22	2,5–22,5 mg	5 mg kwasu foliowego codziennie vs placebo	bez wpływu	zmniejszona
Chladek i wsp. [7]	randomizowane	20	7,5–25 mg (dostosowana do metabolizmu MTX)	10 mg kwasu foliowego drugiego i czwartego dnia po MTX	bez wpływu	zmniejszona
Masuria i wsp. [10]	bez randomizacji	50	15 mg	10 mg kwasu foliowego na dobę	zmniejszenie częstości występowania nudności, zgagi, owrzodzeń błon śluzowych, pieczenia w obrębie zmian skórnych, objawów grypopodobnych	bez wpływu
Dogra i wsp. [11]	bez randomizacji	60	10–25 mg	5 mg kwasu foliowego 1 dzień przed i 1 dzień po MTX	nieznaczne zmniejszenie częstości występowania bólów głowy, zmęczenia, wypadania włosów, bólów mięśniowych, utraty apetytu	bez wpływu
Duhra i wsp. [8]	bez randomizacji	78	2,5–30 mg	5 mg kwasu foliowego na dobę	zmniejszenie częstości występowania nudności	bez wpływu
Hills i Ive [9]	bez randomizacji	10	nieznana	15 mg kwasu foliowego vs 15 mg kwasu folinowego codziennie (z wyjątkiem dnia przyjmowania MTX)	zmniejszenie hepatotoksyczności i częstości występowania supresji szpiku	zmniejszona

topenia), zaburzenia funkcji wątroby (zwiększenie stężenia aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej), wypadanie włosów, zaczerwienienie skóry, świąd, pokrzywka, wylewy podskórne, zapalenie płuc, teleangiektazje oraz teratogenność. Supresja szpiku kostnego jest rzadkim, ale bardzo ciężkim działaniem niepożądanym. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Barkera i wsp. 1,4% zgonów pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w trakcie leczenia MTX było spowodowanych mielosupresją. Aplazja szpiku była głównym działaniem niepożądanym MTX prowadzącym do zgonu [30].

Jak wynika z badania przeprowadzonego przez Nikiphorou i wsp., 34% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i 36% pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przerywało terapię MTX z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych [31]. Zaburzenia te nie są związane wyłącznie z doustnym podawaniem leku. Nudności i wymioty odnotowano również po podskórnych iniekcjach MTX u odpowiednio 56% i 34% pacjentów [32]. Do innych działań niepożądanych zgłaszanych po podskórnych iniekcjach należą: zmęczenie (29%), brak apetytu (24%), ból głowy (15%), nawracające owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej (10%). Większość działań niepożądanych (z wyjątkiem owrzodzeń błon śluzowych) ustępuje w ciągu 24 godzin [32].

Wiele działań niepożądanych w trakcie leczenia MTX to reakcje idiosynkrazji. Część działań niepożądanych, m.in. dolegliwości żołądkowo-jelitowe i supresja szpiku kostnego, jest wynikiem bezpośredniego antymetabolicznego działania MTX na komórki szybko dzielące się. Warto również pamiętać, że działania niepożądane, takie jak teratogenność, mogą się pojawić również po zaprzestaniu leczenia [33]. Za czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia toksycznych efektów działania MTX uznaje się niedobór folianów, hipoalbuminemię, hiperhomocysteinemię i wyjściowo zwiększoną wartość wskaźnika średniej objętości krwinki czerwonej (ang. *mean corpuscular volume* – MCV) przed rozpoczęciem terapii, a także niewydolność nerek. Większą ostrożność należy zachować u pacjentów w podeszłym wieku oraz stosujących leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kotrimoksazol, salicylany, sulfonamidy, chloramfenikol, pirymetaminę i cyklosporynę [16, 34, 35]. Wzrost wartości MCV w trakcie terapii wskazuje na zmniejszenie zapasów ustrojowych folianów i jest wykładnikiem toksycznego działania MTX. Wydaje się więc, że stosowanie suplementacji kwasem foliowym jest logicznym sposobem ograniczenia toksyczności MTX.

Duży niepokój budzi też hepatotoksyczny wpływ MTX, zwłaszcza u pacjentów długoterminowo leczonych tym lekiem. Do czynników ryzyka hepatoto-

ksyczności MTX zalicza się: nadużywanie alkoholu, podwyższone parametry wątrobowe, wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, cukrzycę, otyłość, hiperlipidemię, istotną ekspozycję na leki hepatotoksyczne w wywiadzie, rodzinny wywiad genetycznie uwarunkowanych chorób wątroby [30]. Wielu badaczy zwraca uwagę na potrzebę kontrolowania bezpieczeństwa terapii poprzez oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz), biomarkerów, takich jak N-końcowy propeptyd prokolagenu typu III (ang. *type III procollagen amino terminal propeptide* – PIIINP), czy wykonywanie biopsji wątroby. Trwają również badania nad przydatnością nieinwazyjnych metod oceny struktury wątroby, m.in. fibroelastografii i rezonansu magnetycznego, w monitorowaniu hepatotoksyczności MTX [30].

Obecnie w celu oceny ryzyka toksyczności MTX zaleca się wykonanie podstawowych badań przed rozpoczęciem terapii, takich jak morfologia z rozmazem, enzymy wątrobowe (aminotransferazy), bilirubina, fosfataza alkaliczna, GGTP, albuminy, białko całkowite, oraz badań serologicznych w kierunku wirusowych zapaleń wątroby typu B i C. Ze względu na fakt, że MTX jest wydalany w 90% przez nerki, badania wstępne powinny uwzględniać również oznaczenie stężenia kreatyniny, mocznika i elektrolitów. Naukowcy amerykańscy przed rozpoczęciem leczenia MTX zalecają również przeprowadzenie badania w kierunku HIV [30]. Biopsja wątroby nie jest rutynowo zalecana, należy ją jednak rozważyć u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka hepatotoksyczności MTX lub z chorobą wątroby w wywiadzie. W trakcie leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi oraz parametrów wątrobowych i nerkowych.

Wytyczne europejskie i amerykańskie dotyczące suplementacji kwasem foliowym w trakcie terapii MTX u pacjentów z łuszczycą nie są zgodne. Amerykańska Akademia Dermatologii (ang. *American Academy of Dermatology* – AAD) zaleca podawanie doustnie 1 mg kwasu foliowego lub 5 mg kwasu folinowego 3-krotnie, co 12 godzin, zaczynając już 12 godzin po podaniu ostatniej dawki MTX [34, 35]. Z kolei zgodnie z wytycznymi europejskimi kwas foliowy powinien być podawany w dawce 2,5 mg raz w tygodniu 24 godziny po podaniu ostatniej dawki MTX lub w dawce 1–5 mg/dobę codziennie przez 7 dni w tygodniu [36].

SUPLEMENTACJA KWASEM FOLIOWYM U CHORYCH LE CZONYCH METOTREKSATEM

Większość badań dotyczących roli suplementacji kwasem foliowym podczas leczenia MTX została opublikowana przez reumatologów, powszechnie stosujących ten lek w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Według ankiety przeprowadzonej w Wielkiej

Brytanii 75% dermatologów uzupełnia kwas foliowy w trakcie terapii MTX, z czego tylko 25% stosuje suplementację rutynowo, pozostali lekarze zalecali kwas foliowy jedynie w razie wystąpienia działań niepożądanych, najczęściej wzrostu wartości MCV [37]. Suplementacja kwasem foliowym ma chronić przed toksycznym wpływem MTX na szpik kostny, przewód pokarmowy i wątrobę.

Jedyne opublikowane badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby oceniające wpływ suplementacji kwasem foliowym na skuteczność leczenia MTX i występowanie działań niepożądanych u pacjentów z łuszczycą zostało przeprowadzone przez Salima i wsp. [6]. Do badania włączono 22 pacjentów z łuszczycą leczonych MTX w dawce 2,5 mg – 22,5 mg tygodniowo. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy – jedna otrzymywała suplementację kwasem foliowym w dawce 5 mg/dobę, a druga placebo. Czas obserwacji wynosił 12 tygodni. W trakcie badania odnotowano pojedyncze przypadki występowania działań niepożądanych w postaci nudności, bólów brzucha, owrzodzeń w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, zmęczenia, bólów stawów i zmian skórnych. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących suplementację a grupą przyjmującą placebo. W grupie otrzymującej kwas foliowy obserwowano mniejszą skuteczność MTX.

Korzystny wpływ suplementacji kwasem foliowym na redukcję zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaobserwował z kolei Duhra [8]. W badaniu przeprowadzonym u 78 chorych na łuszczycę dolegliwości z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia MTX stwierdzono u 32% pacjentów. Ciężkość tych zaburzeń zależała od dawki tygodniowej leku. Najczęściej pacjenci skarżyli się na nudności (80% zaburzeń żołądkowo-jelitowych). Autor badania zaobserwował ustąpienie działań niepożądanych podczas suplementacji kwasem foliowym w dawce 5 mg dziennie, bez wpływu na skuteczność terapii. Podobny odsetek zaburzeń żołądkowo-jelitowych (30%) podczas terapii MTX podają również Masuria i wsp. [10]. Ponadto u 8% pacjentów opisano inne działania niepożądane, takie jak pieczenie w obrębie zmian skórnych, zmniejszenie apetytu, dreszcze, objawy rzekomogrypowe. Autorzy badania przeprowadzonego w grupie 50 pacjentów z łuszczycą (w tym 4 z łuszczycą erytrodermiczną, 6 z łuszczycą krostkową i 7 z łuszczycowym zapaleniem stawów) leczonych MTX w dawce 15 mg tygodniowo (w trzech dawkach podzielonych podawanych w odstępach 12-godzinnych) zastosowali suplementację kwasem foliowym w dawce 10 mg/dobę od momentu wystąpienia działań niepożądanych do dnia zakończenia badania. Stwierdzili całkowite ustąpienie działań niepożądanych, takich jak brak apetytu, owrzodze-

nia błon śluzowych jamy ustnej czy pieczenie w obrębie zmian, oraz zmniejszenie częstości występowania nudności (o 88,8%), zgagi (o 80%), bez wpływu na skuteczność leczenia łuszczycy.

Korzystny wpływ suplementacji na ograniczenie liczby działań niepożądanych zaobserwowali także Hills i Ive [9]. Pacjenci, którzy otrzymywali kwas foliowy każdego dnia tygodnia z wyjątkiem dnia, w którym przyjmowali MTX, nie zgłaszali działań niepożądanych. Jednocześnie obserwowano poprawę stanu miejscowego skóry. Badanie zostało jednak przeprowadzone w małej grupie pacjentów ($n = 10$).

W 2012 roku Dogra i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby [11]. Autorzy oceniali skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek MTX (10 mg i 25 mg) w grupie 60 pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą. Zarówno w grupie pierwszej otrzymującej doustnie 10 mg MTX tygodniowo, jak i w grupie drugiej przyjmującej doustnie 25 mg MTX tygodniowo stosowano suplementację kwasem foliowym w dwóch dawkach – 5 mg 1 dzień przed podaniem MTX i 5 mg 1 dzień po podaniu MTX. Większa dawka MTX była skuteczniejsza, uzyskano redukcję PASI o 75% u 92,3% pacjentów, w porównaniu z 72% pacjentów otrzymujących 10 mg MTX tygodniowo ($p < 0,05$). W grupie przyjmującej 25 mg MTX krótszy był również czas do osiągnięcia poprawy klinicznej i redukcji PASI o 75% (7,92 tygodnia *vs* 9,47 tygodnia) oraz większy odsetek pacjentów osiągnął całkowite ustąpienie zmian skórnych w 12-tygodniowej obserwacji (69% *vs* 30%). Działania niepożądane wystąpiły u 43% pacjentów i były to głównie nudności, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśniowe, wypadanie włosów i brak apetytu. Autorzy wysunęli hipotezę, że regularna suplementacja może się przyczynić do zmniejszenia odsetka działań niepożądanych.

W badaniu przeprowadzonym przez Roenigka i wsp. [38] w dużej grupie 204 pacjentów wykazano, że podawanie domięśniowe 4–8 mg kwasu foliowego 2 godziny po przyjęciu MTX zapobiega powstawaniu owrzodzeń błon śluzowych jamy ustnej, nie wpływając jednocześnie na skuteczność terapii. W badaniu tym najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: nudności (30,9%), zmęczenie (7,3%), owrzodzenia na błonach śluzowych jamy ustnej (6,4%), wymioty (5,8%), wypadanie włosów (5,8%), bóle głowy (5,4%) i nadwrażliwość na światło (5%). Do rzadziej występujących działań niepożądanych należały: owrzodzenia lub uczucie pieczenia w obrębie zmian skórnych, zawroty głowy, zmniejszenie masy ciała, metaliczny smak w ustach, zaburzenia czucia w obrębie rąk.

Z analizy przeprowadzonej przez Preya i Paula [39] obejmującej 6 randomizowanych badań w łącznej grupie 648 pacjentów z chorobami zapalnymi

leczonych MTX wynika, że suplementacja kwasem foliowym lub folinowym zmniejsza toksyczny wpływ MTX na wątrobę. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic w liczbie zaburzeń żołądkowo-jelitowych i hematologicznych. Wśród 6 badań włączonych do analizy tylko jedno przeprowadzono wśród pacjentów z łuszczycą (cytowane wyżej badanie Salima i wsp.) [6], pozostałe dotyczyły suplementacji kwasem foliowym lub folinowym u pacjentów leczonych MTX z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów ($n = 626$). Ciekawe, że u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie zaobserwowano różnic w skuteczności MTX pomiędzy grupą otrzymującą suplementację a grupą przyjmującą placebo [36, 40–43]. Z kolei w badaniu Salima i wsp. wśród pacjentów z łuszczycą stwierdzono zmniejszenie skuteczności terapii w grupie badanej, co określono za pomocą skali PASI oraz wskaźników DLQI i VAS [6]. W badaniu przeprowadzonym przez Salima i wsp. dawka kwasu foliowego wynosiła 5 mg/dobę każdego dnia w tygodniu, natomiast w badaniach wykonanych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dawki kwasu foliowego zmieniały się od 1 mg/dobę do 5 mg/dobę, a kwas folinowy podawany był w dawkach od 1 mg do 5 mg tygodniowo. Jak wynika z metaanalizy, suplementacja kwasem foliowym lub folinowym u pacjentów reumatologicznych powodowała nieznaczne (nieistotne statystycznie) zmniejszenie odsetka dolegliwości żołądkowo-jelitowych oraz skórnych i śluzówkowych działań niepożądanych (trend). Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaburzeń funkcji wątroby u pacjentów otrzymujących suplementację. Trudno jest ocenić wpływ suplementacji na zaburzenia hematologiczne ze względu na ich rzadkie występowanie w trakcie terapii MTX [6].

Jak wynika z obserwacji reumatologów, nie ma różnicy w skuteczności kwasu foliowego i folinowego, toteż ze względu na niższy koszt autorzy doniesień preferują ten pierwszy [39].

W piśmiennictwie dostępnych jest zdecydowanie więcej badań oceniających korzyści z suplementacji folianami u pacjentów leczonych MTX z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Shea i wsp. [44] przeprowadzili ostatnio metaanalizę uwzględniającą 6 randomizowanych badań klinicznych, które objęły łącznie 624 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych MTX w dawce ≤ 25 mg tygodniowo i otrzymujących suplementację kwasem foliowym (*vs* placebo). Wyniki tej metaanalizy wskazują zdecydowanie na korzyści wynikające z suplementacji folianami – u pacjentów otrzymujących kwas foliowy lub folinowy obserwowano zmniejszenie częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, wymioty, bóle brzucha) o 26%, zmniejsze-

nie częstości występowania zaburzeń wątrobowych w postaci wzrostu stężenia transaminaz o 76,9% oraz zmniejszenie częstości przerywania terapii przez pacjentów o 60,8%. Autorzy metaanalizy zalecają suplementację kwasem foliowym u pacjentów leczonych MTX z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów [44]. Brakuje obecnie badań dotyczących wpływu suplementacji kwasem foliowym na zwłóknienie wątroby – odległy skutek przewlekłego leczenia MTX.

WPŁYW SUPLEMENTACJI KWASEM FOLIOWYM NA SKUTECZNOŚĆ METOTREKSATU

Duże kontrowersje budzi zmniejszenie skuteczności terapii MTX podczas suplementacji kwasem foliowym (tab. 1.). W cytowanym wyżej badaniu Salima i wsp. u 22 pacjentów leczonych MTX stwierdzono wzrost średniej wartości PASI z 6,4 do 10,8 po 12 tygodniach leczenia w grupie pacjentów przyjmujących 5 mg kwasu foliowego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W grupie przyjmującej placebo odnotowano zmniejszenie średniej wartości PASI po 12 tygodniach stosowania MTX z 9,8 do 9,2. Podobne istotne statystycznie różnice na korzyść placebo stwierdzono, oceniając w obu grupach nasilenie choroby za pomocą subiektywnych skal VAS i DLQI [6]. Autorzy zwracają jednak uwagę na małą grupę badaną ($n = 22$) i krótki czas obserwacji ($t = 12$ tygodni), co nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu suplementacji na skuteczność terapii [6].

Zmniejszoną skuteczność MTX w leczeniu łuszczycy w trakcie suplementacji folianami wykazali również Chladek i wsp. [7]. Czescy naukowcy przeprowadzili badanie u 20 osób z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą podzielonych na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała, oprócz MTX, przez 16 tygodni suplementację kwasem foliowym w dawce 20 mg na tydzień, następnie przez kolejne 16 tygodni stosowana była monoterapia MTX. W drugiej grupie kolejność była odwrotna (przez pierwsze 16 tygodni – monoterapia MTX, kolejne 16 tygodni – oprócz MTX, suplementacja kwasem foliowym w dawce 20 mg/tydzień). Po 16 tygodniach zaobserwowano większe zmniejszenie PASI w grupie drugiej, nieotrzymującej suplementacji kwasem foliowym (obniżenie PASI z $27,2 \pm 2,1$ do $5,1 \pm 1,0$) w porównaniu z grupą pierwszą, otrzymującą suplementację (obniżenie PASI z $20,1 \pm 2,1$ do $8,8 \pm 1,3$). Po kolejnych 16 tygodniach, gdy zamieniono sposób leczenia, stwierdzono spowolnienie zmniejszenia PASI w grupie drugiej i przyspieszone zmniejszenie w grupie pierwszej. Co ciekawe, wartości PASI były porównywalne w 32. tygodniu terapii. Autorzy nie badali wpływu suplementacji na występowanie działań niepożądanych MTX [7].

SUPLEMENTACJA KWASEM FOLIOWYM – DZIAŁANIE KARDIOPROTEKCYJNE?

Wielu naukowców zwraca uwagę na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z łuszczycą. Jednym z niezależnych czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, zakrzepicy i chorób mózgowo-naczyniowych jest hiperhomocysteinemia [45]. Homocysteina jest aminokwasem zawierającym grupę tiolową, będącym produktem pośrednim w metabolizmie metioniny. Przy udziale witaminy B₁₂ i kwasu foliowego dochodzi do remetylacji homocysteiny do metioniny [46]. Leczenie MTX może powodować wzrost stężenia homocysteiny w surowicy poprzez blokowanie jej remetylacji. Wykazano, że stosowanie kwasu foliowego w dawkach 5–27,5 mg tygodniowo niweluje negatywny wpływ MTX na poziom homocysteiny [47]. Nie stwierdzono dotąd, że zmniejszenie stężenia homocysteiny dzięki suplementacji kwasem foliowym istotnie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów leczonych MTX.

PODSUMOWANIE

W świetle przedstawionych badań wydaje się, że najistotniejsze jest zalecanie odpowiedniej dawki kwasu foliowego, która ograniczy działania niepożądane MTX, nie zmniejszając skuteczności leczenia. Nie ma obecnie jednoznacznych wytycznych co do dawkowania kwasu foliowego lub kwasu folinowego u pacjentów z łuszczycą leczonych MTX. W badaniach prowadzonych w różnych krajach dawkowanie waha się od 1 mg/dobę do 5 mg/dobę w przypadku kwasu foliowego i od 1 mg do 5 mg tygodniowo w przypadku kwasu folinowego. Whittle i wsp. [19] sugerują stosowanie 5 mg kwasu foliowego w jednorazowej dawce, podanej dobowo po zastosowaniu MTX, co według autorów wystarcza do ograniczenia występowania działań niepożądanych MTX. W przypadku utrzymujących się objawów toksyczności dawkę kwasu foliowego można zwiększyć do 10 mg tygodniowo [19].

Większość badań dotyczących suplementacji kwasem foliowym w trakcie leczenia MTX została przeprowadzona przez reumatologów u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów i innych chorób zapalnych stawów. Prawdopodobnie jednak wyniki tych badań można odnieść do pacjentów dermatologicznych z łuszczycą. W piśmiennictwie dostępne jest tylko jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające wpływ suplementacji folianami u pacjentów z łuszczycą leczonych MTX. Badanie to nie popiera suplementacji, gdyż nie wykazano zmniejszenia odsetka działań niepożądanych, natomiast obserwowano zmniejszenie skuteczności

terapii u pacjentów otrzymujących suplementację. Dostępne są jednak wyniki badań bez randomizacji wykazujące korzyść z takiego postępowania. Wytyczne amerykańskie i europejskie również zalecają suplementację kwasem foliowym w trakcie terapii MTX. Naszym zdaniem proponowany schemat dawkowania kwasu foliowego – 2,5–5 mg 24 godziny po podaniu ostatniej dawki MTX – nie chroni wystarczająco przed działaniami niepożądanymi, z kolei codzienne podawanie 5 mg kwasu foliowego może zmniejszać skuteczność terapii MTX. W świetle przedstawionych doniesień u pacjentów z łuszczycą leczonych MTX w dawce < 15 mg/tydzień proponujemy suplementację kwasem foliowym w dawce 5 mg/dobę przez 2 kolejne dni, rozpoczynając 24 godziny po ostatniej dawce MTX, a u pacjentów otrzymujących ≥ 15 mg/tydzień MTX – 5 mg kwasu foliowego przez 3 kolejne dni [48].

Ze względu na małą liczbę dostępnych publikacji wydaje się, że konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby w celu ustalenia optymalnego dawkowania kwasu foliowego w trakcie terapii MTX.

Piśmiennictwo

1. **Widemann B.C., Adamson P.C.:** Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006, 11, 694-703.
2. **Mease P.:** Update on treatment of psoriatic arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012, 70, 167-171.
3. **Berger E., Altiner A., Chu J., Patel R., Sanders S., Latkowski J.A.:** Mycosis fungoides stage IB progressing to cutaneous tumors. *Dermatol Online J* 2011, 17, 5.
4. **Winterfield L.S., Menter A., Gordon K., Gottlieb A.:** Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 87-90.
5. **Puiq L.:** Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr* 2014, 105, 583-589.
6. **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, 1169-1174.
7. **Chladek J., Simkova M., Vaneckova J., Hroch M., Chladkova J., Martinkova J. i inni:** The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induced period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, 64, 347-355.
8. **Duhra P.:** Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28, 466-469.
9. **Hills R.J., Ive F.A.:** Folinic acid rescue used routinely in psoriatic patients with known methotrexate "sensitivity". *Acta Derm Venereol* 1992, 72, 438-440.
10. **Masuria B.L., Mittal A., Gupta L.K., Sharma M., Bansal N.:** Methotrexate: side effects and the role of folic acid supplementation in psoriasis – a study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1997, 63, 219-222.
11. **Dogra S., Krishna V., Kanwar A.J.:** Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque

- type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol* 2012, 37, 729-734.
12. **Visentin M., Zhao R., Goldman I.D.:** The antifolates. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012, 26, 629-648.
 13. **Chladek K., Martinkova J., Simkova M.:** Pharmacokinetics of low doses of methotrexate in patients with psoriasis over the early period of treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1998, 53, 437-444.
 14. **Grim J., Chladek J., Matinkova J.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42, 139-151.
 15. **Oguey D., Kolliker F., Gerber N.J., Reichen J.:** Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992, 35, 611-614.
 16. **Weinstein G.D., Jeffes E., McCullough J.L.:** Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990, 95, 49-52.
 17. **Schwartz P.M., Barnett S.K., Atilasoy E.S., Milstone L.M.:** Methotrexate induces differentiation of human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89, 594-598.
 18. **Mease P.:** Methotrexate in psoriatic arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* 2013, 71, 41-45.
 19. **Whittle S.L., Hughes R.A.:** Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43, 267-271.
 20. **Meehansan J., Ruchusatsawat K., Sindhupak W., Thorner P.S., Wongpiya Bovorn J.:** Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011, 21, 501-504.
 21. **Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., Nast A. i inni:** European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009, 23 Suppl. 2, 1-70.
 22. **Said S., Jeffes E.W., Weinstein G.D.:** Methotrexate. *Clin Dermatol* 1997, 15, 781-797.
 23. **Lucock M.:** Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metabol* 2000, 7, 121-138.
 24. **Food and Nutrition Board and Institute of Medicine:** Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC, USA: The National Academies Press, 1998, 196-305.
 25. **Ahn E., Kapur B., Koren G.:** Study on circadian variation in folate pharmacokinetics. *Can J Clin Pharmacol* 2005, 12, e4-e9.
 26. **Wu A., Chanarin I., Slavin G., Levi A.J.:** Folate deficiency in the alcoholic - its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *Br J Haematol* 1975, 29, 469-478.
 27. **Tamura T., Picciano M.F.:** Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006, 83, 993-1016.
 28. **Kaye S.B.:** New antimetabolites in cancer chemotherapy and their clinical impact. *Br J Cancer* 1998, 78 Suppl. 3, 1-7.
 29. **Bologna C., Viu P., Picot M.C., Jorgensen C., Sany J.:** Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study. *Br J Rheumatol* 1997, 36, 535-540.
 30. **Barker J., Horn E.J., Lebwohl M., Warren R.B., Nast A., Rosenberg W. i inni:** International Psoriasis Council. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in clinic. *JEADV* 2011, 25, 758-764.
 31. **Nikiphorou E., Negoescu A., Fitzpatrick J.D., Goudie C.T., Badcock A., Ostor A.J. i inni:** Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheum* 2014, 33, 609-614.
 32. **Bechard M., Lemieux J., Roth J., Watnabe Duffy K., Duffy C.M., Aglipay M. i inni:** A64: Patient-reported side effects with weekly injections of methotrexate in tertiary care rheumatology clinic. *Arthritis Rheum* 2014; 66 Suppl. 11: S94.
 33. **McKendry R.:** The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, 23, 939-954.
 34. **Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B. i inni:** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 451-485.
 35. **Kalb R.E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M.:** Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60, 824-837.
 36. **Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., Nast A. i inni:** European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009, 23, 1-70.
 37. **Kirby B., Lyon C.C., Griffiths C.E., Chalmers R.J.:** The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000, 25, 265-268.
 38. **Roenigk H.H., Fowler-Bergfeld W., Curtis G.H.:** Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses. *Arch Dermatol* 1969, 99, 86-93.
 39. **Prey S., Paul C.:** Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systemic review. *Br J Dermatol* 2009, 160, 622-628.
 40. **Griffith S.M., Fisher J., Clarke S., Montgomery B., Jones P.W., Saklatvala J. i inni:** Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology* 2000, 39, 1102-1109.
 41. **Weinblatt M.E., Maier A.L., Coblyn J.S.:** Low dose leucovorin does not interfere with the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: an 8 week randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1993, 20, 950-952.
 42. **Shiroky J.B., Neville C., Esdaile J.M., Choquette D., Zimmer M., Hazeltine M. i inni:** Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993, 36, 795-803.
 43. **Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H., Morgan S.L., Austin J.S., Veitch T.A. i inni:** The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990, 33, 9-18.
 44. **Shea B., Swinden M.V., Ghogomu E.T., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T.:** Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014, 4, 1049-1060.
 45. **McCully K.S.:** Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969, 56, 111-128.
 46. **Hoffer L.J.:** Homocysteine remethylation and trans-sulfuration. *Metabolism* 2004, 53, 1480-1483.

47. **Jensen O.K., Rasmussen C., Mollerup F., Christensen P.B., Hansen H., Ekelund S. i inni:** Hyperhomocysteinemia in rheumatoid arthritis: influence of methotrexate treatment and folic acid supplementation. *J Rheumatol* 2002, 29, 1615-1618.
48. **Baran W., Batycka-Baran A., Zychowska M., Bieniek A., Szepietowski J.C.:** Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2014, 13, 1015-1021.

Otrzymano: 27 VIII 2014 r.

Zaakceptowano: 22 IX 2014 r.