

مروری کوتاه بر تجویز متوترکسات در بیماری‌های التهابی پوست اطفال براساس دستورالعمل‌های درمان توافقی

مریم نوری‌زاده^{۱*}
مهسا فتاحی^۲

۱. مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:
مریم نوری‌زاده

تهران، بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب، پلاک ۶۲
پست الکترونیک:
mnourizadeh80@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

متوترکسات (MTX) یک داروی آزاد و در دسترس است. با این حال، صرف‌نظر از مصرف گسترده به‌صورت آفلیبل، FDA مصرف MTX را برای بسیاری از بیماری‌های التهابی پوستی در اطفال؛ مانند مورفیه، پسوریازیس، درماتیت آتوپیک و آلورسی آره‌آتا تأیید نکرده است. به دلیل فقدان توصیه‌های درمانی، برخی از پزشکان ممکن است برای استفاده از MTX به‌صورت آفلیبل تردید داشته باشند. هم‌چنین در این شرایط توصیه مصرف این دارو در گروه اطفال بسیار دشوارتر است. مطالعه حاضر به‌منظور بررسی استفاده از MTX برای درمان اختلالات التهابی پوست کودکان انجام شده است. توصیه‌های مبتنی بر شواهد و استفاده ایمن و موفقیت‌آمیز از MTX برای جمعیت اطفال، ممکن است رهنمود ارزشمندی برای استفاده از این داروی قدیمی در رژیم درمانی بیماری التهابی پوست اطفال باشد.

کلیدواژه‌ها: متوترکسات، بیماری التهابی پوست، کودکان

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱۴

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۴): ۲۲۰-۲۱۵

مقدمه

دی‌هیدروفولیک اسید ردوکتاز و متعاقباً مهار سنتز پورین و اسید تیمیدیلیک، موجب اختلال در سنتز DNA، ترمیم و تکثیر سلولی و ممانعت از پیشرفت سلول در مرحله سنتز (مرحله S) می‌شود. این دارو ممکن است از تکثیر سریع سلول‌های اپیتلیال در پوست جلوگیری کند. متوترکسات همچنین ترانسفورمیلز آمینویمیدازول — کربوکسامید ریبونوکلئوتید (AICAR) را مهار می‌کند که منجر به تجمع آدنوزین ۳-۶ می‌شود و با مکانیسمی هنوز ناشناخته باعث مهار ژانوس کیناز (JAK) / میدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی (STAT) می‌شود.^۱

فرض بر این است که مسیرهای سیگنالینگ آدنوزین / JAK/STAT، مکانیسم‌های ضدالتهابی/سرکوب‌کننده اولیه متوترکسات با دوز

بیماری‌های التهابی پوست به‌صورت بثورات پوستی ظاهر می‌شوند که می‌توانند طی چند هفته، خودبه‌خود محدود شوند یا دوره مزمنی را طی کنند که سال‌ها طول بکشد. ویژگی مشترک آنها تغییر در رنگ (و گاهی اوقات بافت) پوست است. شایع‌ترین بیماری‌های التهابی پوست، شامل اختلالات مزمن؛ مانند اگزما، پسوریازیس، آکنه، فولیکولیت و کهیر آلرژیک است.

متوترکسات توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در سال ۱۹۵۳ برای لوسمی لنفوبلاستیک حاد در بزرگسالان تأیید شد.^۱ متوترکسات با دوز بالا (بیش از ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، در اصل به‌عنوان یک آنتی‌متابولیت و آنتی‌فولات شناخته می‌شود. مکانیسم عمل داروی متوترکسات به این صورت است که با مهار

پایین هستند^{۲،۳}. متوتروکسات برای درمان بزرگسالان مبتلا به پسوریازیس در سال ۱۹۷۱ مورد تأیید FDA قرار گرفت.

متوتروکسات با دوز پایین (محلوس خوراکی ۲/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و اتوانژکتورهای ازپیش اندازه‌گیری‌شده) به‌دلیل اثربخشی آن به‌طور گسترده برای شرایط التهابی و خودایمنی متعدد شامل مورفه‌آ، پسوریازیس، درماتیت آتوپیک و آلورسی آره‌آ، لوپوس (سیستمیک و دیسکوئید) و سارکوئیدوز در اطفال استفاده می‌شود.^۴

در مورد تجویز متوتروکسات در درمان سایر بیماری‌ها از جمله لیکن‌پلان، فاسیایت ائوزینوفیلیک، پیتیریازیس لیکنوئیدها، پیتیریازیس روبرا پیلاریس، پاپولوز لنفوماتوئید، پلی‌آرتريت ندوزای پوستی، لنفوم سلول‌های T پوستی و سندروم گرافت‌بلاو، توافق نظر حاصل نشده است. این عدم اجماع احتمالاً منعکس‌کننده کمبود داده‌های منتشرشده برای حمایت از تجویز متوتروکسات در این شرایط غیرمعمول و فقدان نسبی تجربه بالینی است تا فقدان اثربخشی یا عدم استفاده از متوتروکسات. متوتروکسات ممکن است اثرات اصلاح‌کننده بیماری (به‌عنوان مثال، جلوگیری از پیشرفت، کاهش خطر عوارض همراه) بر روی مورفه‌آ (۰.۸۰٪)، درماتیت آتوپیک (۰.۷۶٪) و پسوریازیس (۰.۷۲٪) داشته باشد.^۴

در حالی که دوز براساس وزن یا سطح بدن در اطفال بیمار استفاده می‌شود، دوز براساس وزن برای سهولت محاسبه در بالین توصیه شده است. دوز واقعی تجویز شده اغلب به نزدیک‌ترین مضرب ۲/۵ میلی‌گرم گرد می‌شود تا با فرمولاسیون‌های موجود مطابقت داشته باشد.^۴ تنوع گسترده‌ای در حداکثر دوزهای گزارش‌شده متوتروکسات مورد استفاده در شواهد بالینی وجود دارد و براساس شواهد موجود، حداکثر دوز هفتگی ثابت برای بیماری التهابی پوست در اطفال وجود ندارد.

یک مطالعه در بزرگسالان مبتلا به پسوریازیس نشان داد که پاسخ به متوتروکسات ۱۰ میلی‌گرم در هفته، کندتر و کمتر از ۲۵ میلی‌گرم در هفته است؛ اما بهتر تحمل می‌شود^{۵-۸}. اتفاق نظر در مورد دوز اولیه متوتروکسات، مطابق با دامنه وسیع دوز گزارش‌شده برای بیماری التهابی پوست در اطفال وجود ندارد. محدوده دوزهای اولیه متوتروکسات مورد استفاده در مطالعات، ۰/۵-۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هفته گزارش شده است. بین مطالعات انجام‌شده، توافق نظر بر سر حداکثر دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/هفته تا حداکثر ۲۵ میلی‌گرم/هفته وجود دارد. عدم توافق در دوز احتمالاً نشان‌دهنده تنوع در اختلالات التهابی پوست است که متوتروکسات اغلب برای آنها در نظر گرفته می‌شود.^۴ در برخی شرایط، مانند مورفه‌آ لاینر، پروتکل‌های درمانی توافقی وجود دارد که دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/هفته تا حداکثر ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/هفته را برای بهینه‌سازی اثربخشی پیشنهاد می‌کند.^۹ از سوی دیگر، پسوریازیس و درماتیت آتوپیک اغلب به دوزهای پایین‌تر متوتروکسات پاسخ می‌دهند.^۴

هیچ مطالعه‌ای برای مقایسه تجویز خوراکی و تزریقی (زیرجلدی، داخل عضلانی و داخل وریدی) متوتروکسات برای درمان بیماری التهابی پوستی کودکان وجود ندارد. داده‌ها در بزرگسالان مبتلا به پسوریازیس، تنوع قابل‌توجهی در فارماکوکینتیک متوتروکسات خوراکی را نشان می‌دهد که عمدتاً به سرعت و میزان جذب و کلیرانس کلیوی مربوط می‌شود.^۹ تجویز خوراکی و زیرجلدی برای کودکان مبتلا به بیماری التهابی پوست توصیه می‌شود. تجویز تزریقی به احتمال زیاد منجر به فراهمی زیستی بالاتری می‌شود که ممکن است اثربخشی را افزایش دهد^{۱۰-۱۲}.

در مورد تجویز هفتگی متوتروکسات خوراکی به‌صورت تک‌دوز، در مقابل ۲ تا ۳ دوز کوچک‌تر به‌صورت دو بار در روز طی ۱ تا ۲ روز اتفاق نظر بین مطالعات وجود ندارد. مطالعات منتشرشده، از هر دو

رژیم درمانی استفاده کرده‌اند.^۴

مطالعات اندکی تأثیر ۲ تا ۳ دوز کوچک‌تر بر اثربخشی متوتروکسات در بزرگسالان را ارزیابی کرده‌اند؛ اما هیچ یک در درمان کودکان مبتلا به بیماری التهابی پوست روی این موضوع تمرکز نکرده‌اند. در یک مطالعه گزارش شده است که تقسیم دوز در کودکان مبتلا به JIA بهتر از تک‌دوز تحمل می‌شود؛ اما اثربخشی مقایسه‌ای گزارش نشده است.^{۱۳}

یک مطالعه فارماکوکینتیک روی ۱۰ بزرگسال مبتلا به آرتریت روماتوئید، دوزهای ۲۵-۳۵ میلی‌گرم در هفته را به صورت یک دوز منفرد یا منقسم (با فاصله ۸ ساعت از هم) مقایسه کرد و فراهمی زیستی قابل توجهی با رژیم دوز تقسیم‌شده مشاهده شد. در میان متخصصینی که تقسیم دوز متوتروکسات را تجویز می‌کنند، رایج‌ترین دلیل بهبود تحمل بیمار بود.^{۱۳}

براساس متون موجود مشخص نیست که آیا غذا بر فراهمی زیستی یا اثربخشی بالینی متوتروکسات خوراکی تأثیر می‌گذارد یا خیر. اکثر مقالات روماتولوژی و انکولوژی کودکان نشان می‌دهد که مصرف همزمان غذا، به‌ویژه شیر، ممکن است فراهمی زیستی را کاهش دهد؛ اما داده‌های فارماکوکینتیک در بزرگسالان نشان می‌دهد که غذا کمترین تأثیر را دارد.^{۱۴،۱۵}

در مورد استفاده روتین از «دوز آزمایشی» اولیه (کمتر از ۷/۵ میلی‌گرم) متوتروکسات برای کودکان مبتلا به بیماری التهابی پوست توافق نظر وجود دارد.^۴ برخی از متخصصان دوز ۲/۵ یا ۵ میلی‌گرم را توصیه می‌کنند که معمولاً ۱ تا ۲ هفته بعد از طریق بلاد کانت عوارض جانبی مانند سایتوپنی، متابولیسم کبد و کیلرانس کلیوی را بررسی می‌کند.^{۱۶-۱۸}

براساس متون پاسخ اولیه به متوتروکسات معمولاً پس از ۸ تا ۱۲ هفته درمان برای درمانیت آتوپیک،

پسوریازیس و لیکن پلان رخ می‌دهد؛ اما برای آلوپسی آره‌آتا و مورفه‌آ نزدیک‌تر به ۱۶ هفته است.^۴ زمان رسیدن به حداکثر اثر ممکن است طولانی‌تر باشد. این محدوده‌ها فقط برای اطلاع‌رسانی راهنمایی‌های پیش‌بینی‌شده برای بیماران داده می‌شود و ممکن است براساس فاکتورهای فارماکونژنتیک و رژیم دوز متفاوت باشد.^۴ مطالعات اندکی نشان می‌دهند که متوتروکسات نسبت به کورتیکواستروئیدهای سیستمیک یا سیکلوسپورین در شروع مصرف کندتر اثر می‌کند و مصرف همزمان را با یکی از این داروها، در مواقعی که کنترل سریع بیماری ضروری است توصیه می‌کند.^{۱۶-۱۸} یا پیشنهاد می‌شود در این موارد، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک یا سیکلوسپورین تجویز شود.^۴

مطالعات نشان می‌دهند که تنها خطر قطع ناگهانی متوتروکسات، بدتر شدن بیماری است. در برخی موارد، با بهبودی بیمار مصرف متوتروکسات به مدت طولانی قطع می‌شود که این امر، می‌تواند موجب عود اختلالات التهابی مزمن پوستی از جمله پسوریازیس، درمانیت آتوپیک و مورفه‌آ شود.^۴ بنابراین، توصیه می‌شود پس از بهبود بیماری برای مدیریت عود یا تشدید بیماری، میزان مصرف متوتروکسات را کاهش دهند و یک‌باره قطع نگردد. میزان کاهش باید براساس بیماری و ویژگی‌های بیمار، شدت، خطر بدتر شدن بیماری و ترجیح بیمار / والدین بیمار باشد. رژیم دارویی مشخصی برای تیپر وجود ندارد؛ اما مطالعات نشان می‌دهد که دوز ۵-۲/۵ میلی‌گرم در فواصل هفتگی تا ماهانه، متناسب با شرایط بیمار برای مدیریت عود موثر است.^۴

به‌منظور تسهیل مطالعه، دوزهای توصیه‌شده، تداخل دارویی، عوارض جانبی و مانیتورینگ بیماران برای متوتروکسات، در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: دوزهای توصیه‌شده، تداخل دارویی، عوارض جانبی و مانیتورینگ بیماران برای متوترکسات.

ردیف	دوزهای توصیه‌شده	تداخل دارویی	عوارض جانبی	مانیتورینگ بیماران
۱	دوز براساس وزن یا سطح بدن در اطفال استفاده می‌شود. دوز براساس وزن برای سهولت محاسبه در بالین توصیه شده است.	تجویز همزمان متوترکسات با واکسن سرخک، اوربیون و سرخجه MMR تداخل اثر ندارد.	عوارض جانبی متوترکسات شامل اثرات گوارشی، موکوزیت، خستگی و سردرد هستند که به‌طور معمول با تجویز مکمل اسید فولیک کاهش می‌یابد.	بلاد کانت
۲	حداکثر دوز متوترکسات در مطالعات مختلف بسیار متفاوت است؛ اما برای بیماری التهابی پوست حداکثر دوز ۱ mg/kg در نظر گرفته می‌شود و بیش از ۲۵ میلی‌گرم در هفته تجویز نمی‌شود.	تجویز همزمان متوترکسات با واکسن واریسلا تداخل اثر ندارد.	در بیماران مبتلا به بیماری عفونی و بیماری که دچار تب می‌باشد مصرف متوترکسات قطع شود.	دیف WBC
۳	تجویز تزریقی متوترکسات احتمالاً منجر به فرامهی زیستی بالاتر می‌شود و ممکن است کارایی را افزایش دهد.	واکسن‌های غیرفعال بی‌خطر هستند و باید به بیماران که متوترکسات مصرف می‌کنند داده شود.	از آنجایی که تب به‌دنبال مصرف متوترکسات به‌ندرت گزارش شده است، شروع تب در بیماری که متوترکسات مصرف می‌کند باید به‌عنوان نشانه عفونت از در نظر گرفته شود و مصرف متوترکسات قطع شود.	آلانین آمینوترانسفراز
۴	آزمایش دوزهای متوترکسات برای اطفالی که برای درمان بیماری التهابی پوست متوترکسات با دوز کم دریافت می‌کنند لازم نیست.	تجویز همزمان متوترکسات با تری‌متوپریم/سولفامتوکسازول بلامانع است.	در بیمارانی که نتیجه آزمایش کبدی آن‌ها به مدت ۲ ماه متوالی بیشتر یا برابر ۳ گزارش می‌شود باید مصرف متوترکسات قطع شود.	آسپاراتات آمینوترانسفراز
۵	پاسخ اولیه به متوترکسات معمولاً پس از ۸-۱۲ هفته درمان برای درمانیت آتوپیک، پسوریازیس و لیکن پلان رخ می‌دهد؛ اما برای آلوپسی آره‌اتا و مورفه‌آ نزدیک‌تر به ۱۶ هفته است. زمان رسیدن به حداکثر اثر ممکن است طولانی‌تر باشد.	تجویز همزمان دوز اندک متوترکسات با آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین، تتراسایکلین، کلرامفنیکل و کلیندامایسین، بلامانع است.	در بیمارانی که تعداد کل گلبول‌های سفید خون $<3000 \mu\text{L}$ ، تعداد نوتروفیل $<1000 \mu\text{L}$ یا تعداد پلاکت‌ها $<100/1000 \mu\text{L}$ باشند، باید دوز متوترکسات را کاهش داد یا مصرف متوترکسات قطع شود.	کراتینین سرم
۶	متوترکسات نسبت به کورتیکواستروئیدهای سیستمیک یا سیکلوسپورین در شروع مصرف کندتر اثر دارد و مصرف همزمان با یکی از این داروها در مواقعی که کنترل سریع بیماری ضروری است را توصیه می‌کند یا پیشنهاد می‌شود در این موارد کورتیکواستروئیدهای سیستمیک یا سیکلوسپورین تجویز شود.	تجویز همزمان دوز اندک متوترکسات با NSAIDها یا سالیسیلات‌ها در کودکانی که مشکل کلیوی ندارند، بلامانع است.	در خانم باردار به‌دلیل احتمال سقط جنین یا اثرات تراژوژنیک برای جنین تجویز متوترکسات باید مورد مشورت قرار بگیرد.	تست توبرکلوز
۷	مقدار تجویز متوترکسات باید براساس شدت بیماری، وخامت بیماری دارد.	تجویز همزمان دوز اندک متوترکسات با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، آزاتیوپرین و مایکوفنولات موقتیل تداخل اثر ندارد.	در بیمارانی که متوترکسات مصرف می‌کنند و سیتوپنی مشاهده می‌شود، اختلالات دارویی ملاحظه شود.	تست فعالیت ریوی در کودکانی که نشانه‌هایی از اختلال ریوی دارند

References

1. JP F. Methotrexate. 10th ed. Physicians' desk reference. Medical economics Co; 1955: 466.
2. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate. StatPearls. StatPearls Publishing Copyright 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
3. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Molecul scie* 2019; 20: 5023.
4. Siegfried EC, Arkin LM, Chiu YE, et al. Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatr Dermatol* 2023; 40: 789-808.
5. Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. 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 Experiment Dermatol* 2012; 37: 729-34.
6. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, et al. Treatment of severe psoriasis in children: Recommendations of an Italian expert group. *Europ J Pediatr* 2017; 176: 1339-54.
7. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with Psoriasis: A consensus report based on a danish expert meeting. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 426-32.
8. Li SC, Torok KS, Pope E, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthrit Care Res* 2012; 64: 1175-85.
9. Chládek J, Grim J, Martínková J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *British J Clinl Pharmacol* 2002; 54: 147-56.
10. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S, Julanon N, et al. Comparison of the clinical efficacy of subcutaneous vs. oral administration of methotrexate in patients with psoriasis vulgaris: A randomized controlled trial. *Clin Experiment Dermatol* 2022; 47: 942-48.
11. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Experiment Rheumatol* 2014; 32: 563-71.
12. Tuková J, Chládek J, Nemcová D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous dministration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Experiment Rheumatol* 2009; 27: 1047-53.
13. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: A pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 481-5.
14. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Experiment Rheumatol* 2010; 28: S27-32.
15. Pinkerton CR, Welshman SG, Glasgow JF, et al. Can food influence the absorption of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia? *Lancet (London, England)*. 1980; 2: 944-6.
16. Trexall. Prescribing Information. Teva Pharmaceuticals USA, Inc; 2021.
17. Methotrexate. Prescribing Information. Hospira 2011.
18. Methotrexate. Prescribing Information. DAVA Pharmaceutic 2009.

Mini review on Methotrexate for inflammatory skin disorders in pediatrics according to consent management protocols

Maryam Nourizadeh, PhD^{1*}

Mahsa Fattahi, PhD²

1. Immunology, Asthma and Allergy Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Jan 21, 2024

Accepted: Mar 04, 2024

Pages: 215-220

Methotrexate (MTX) is a freely available medication. However, regardless of extensive off-label consumption, FDA labeling does not include accepted for the consumption of MTX for many inflammatory skin diseases in pediatrics, containing morphea, psoriasis, atopic dermatitis, and alopecia areata. Lacking published healing recommendations makes the clinicians unsure about prescribing MTX in an off-label manner especially in children. Present study, was conducted to review the use of MTX to heal pediatric inflammatory skin disorders.

The evidence and consent based advices will assistance safe and successful use of MTX for the underserved population of pediatrics who may benefit from this valuable, time-honored medication.

Keywords: methotrexate, inflammatory skin disorder, pediatrics

Corresponding Author:

Maryam Nourizadeh, PhD

No. 62, Qarib St., Keshavarz Blvd., Tehran
Iran

Email: mnourizadeh80@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2024 Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.



2023, Volume 14, Number 4