

Znaczenie farmakoterapii monitorowanej w chemioterapii z użyciem metotreksatu

Therapeutic monitoring of methotrexate in chemotherapy

Ewelina Szpak¹, Robert Kowalski², Barbara Bogomas-Woźnicka³,
Ninela Irga-Jaworska³, Krzysztof Lewandowski^{1,2}

¹ Centralne Laboratorium Kliniczne, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

² Zakład Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Metotreksat jest cytostatykiem, antagonistą kwasu foliowego, stosowanym w terapii przeciwnowotworowej i immunosupresyjnej, zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci. Jego zastosowanie w dużych dawkach w terapii przeciwnowotworowej jest bezwzględnie wskazanym do monitorowania stężenia leku we krwi. Metotreksat jest lekiem silnie toksycznym i wymaga dawkowania folinianu wapnia, specyficznego antidotum, w ramach „leczenia ratującego”. Ochronne działanie folinianu pozwala na zmniejszenie działań niepożądanych i uszkodzenia szpiku kostnego przez metotreksat. Monitorowanie pozwala również na wyodrębnienie pacjentów o spowolnionej eliminacji leku, którzy wymagaliby zastosowania glukarpidazy, enzymu degradującego metotreksat lub teofiliny, działającej neuroprotekcynie i zwiększającej nerkową eliminację. Ponadto, od wyników monitorowania MTX zależy czas trwania forsownej diurezy z alkalizacją moczu, które zapobiegają ostrej nefrotoksyczności. Duże znaczenie w przedłużonej eliminacji cytostatyku mogą mieć interakcje z lekami, jakie jednocześnie przyjmuje chory, a które mogą upośledzać czynność nerek i nasilać toksyczność chemioterapeutyku. Praca ma na celu przybliżenie znaczenia terapii monitorowanej z użyciem metotreksatu w zapobieganiu wystąpienia toksycznym działań tego leku.

Summary

Methotrexate is a cytostatic drug, folic acid antagonist, used in chemotherapy and immunosuppression in adults and in children. Its use in high doses is an absolute indication for therapeutic drug monitoring. Methotrexate is a highly toxic drug and requires dosage of specific antidote, calcium folinate. This rescue therapy helps to prevent methotrexate toxic effects and bone marrow suppression. Monitoring methotrexate concentration also helps to diagnose patients with decreased MTX elimination rate, who would benefit from glucarpidase treatment, an enzyme which degrades methotrexate molecules or theophylline, which is neuroprotective and increases renal elimination. Based on methotrexate serum concentration also time of forced diuresis and urine alkalization is appointed in order to prevent acute nephrotoxicity. Of great importance is the fact that delayed elimination may be result of drug-drug interaction, part of which may be prevented. The purpose of this paper is to highlight the role of therapeutic drug monitoring in the prevention of methotrexate toxic effects.

Słowa kluczowe: metotreksat, farmakoterapia monitorowana, toksyczność

Key words: methotrexate, therapeutic drug monitoring, toxicity

Wstęp

Metotreksat (MTX; *methotrexate*) jest lekiem cytostatycznym, wykorzystywanym w terapii przeciwnowotworowej i immunosupresyjnej. Znajduje szerokie zastosowanie w chemioterapii nowotworów, szczególnie wywodzących się z układu chłonnego takich jak: ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki nieziarnicze, a także niektórych guzów litych. Ponadto lek ten stosowany jest w terapii chorób z autoagresji, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów oraz ciężkich postaci łuszczycy i młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów [1, 2].

Metotreksat to antagonistą kwasu foliowego, który przez podobieństwo budowy chemicznej blokuje kompetycyjnie dehydrogenazę dihydrofolianową – enzym przekształcający kwas foliowy do kwasu tetrahydrofoliowego w jądrze komórkowym. Obniżona zawartość zredukowanego folianu wewnątrz komórek skutkuje zakłóceniem biosyntezy DNA, RNA i innych przemian biochemicznych, a w konsekwencji prowadzi do zaburzenia wzrostu i śmierci komórek. Lek skutecznie atakuje szybko namnażające się komórki nowotworowe, niestety jego wpływ nie jest obojętny dla zdrowych, aktywnie dzielących się komórek organizmu,

Tabela I. Biologiczny okres półtrwania metotreksatu u pacjentów dorosłych i dzieci [3].

Grupa pacjentów	Faza eliminacji		
	α	β	γ
Dzieci	1,2 – 2,5 godz.	5,3 – 8,5 godz.	1,5 – 35,7 godz.
Dorośli	0,2 – 0,8 godz.	0,9 – 3,5 godz.	5,3 – 11 godz.

takich jak komórki szpiku kostnego, błon śluzowych przewodu pokarmowego, czy włosów.

W immunosupresji stosuje się niskie dawki metotreksatu (do 30 mg/m² pc.), natomiast w terapii przeciwnowotworowej – wysokie dawki, nawet do 12 g/m² pc., ponadto często w skojarzeniu z innymi lekami. Ponieważ dla leków cytostaticznych nie ma przyjętych stężeń terapeutycznych, monitorowanie stężenia MTX ma szczególną rolę. Oznaczenie stężenia metotreksatu po podaniu jednorazowej, dużej dawki leku jest konieczne i ma na celu zdiagnozowanie pacjentów, którzy nieprawidłowo go eliminują, a przez to są szczególnie narażeni na jego toksyczne działanie [2, 3].

Właściwości farmakokinetyczne metotreksatu

Lek po podaniu doustnym w niskiej dawce do 30 mg/m² pc., wchłania się szybko drogą transportu aktywnego przy pomocy przenośników zredukowanych folianów. Po podaniu w większej dawce transport aktywny ulega wysyceniu i wchłanianie staje się ograniczone. W schematach chemioterapii lek podawany jest dożylnie w wysokich, nawet kilkunastogramowych dawkach (do 12 g/m² pc.). Osiąga wówczas wysokie stężenia we krwi, szybko rozmieszcza się w przestrzeni pozakomórkowej i następnym, w płynach ustrojowych. Metotreksat w 70% wiąże się z białkami osocza – albuminą i kwaśną α 1-glikoproteiną. Gdy lek osiągnie wysokie stężenie, powyżej 50 μ mol/l, wyczerpuje się pula białek osocza zdolnych do związania leku i rośnie ilość wolnej frakcji MTX, o wysokiej aktywności farmakologicznej. Przekłada się to na zwiększone ryzyko pojawienia się objawów toksycznych. Wysokie stężenia metotreksatu występują w pierwszych 24 godzinach od podania leku. Narządy, w których osiąga najwyższe stężenie to nerki, wątroba, pęcherzyk żółciowy, śledziona, skóra, jelita. Lek w szczególności przenika do jam ciała, które zawierają płyn wysiękowy np. otrzewna, opłucna. Z uwagi na to wymagana jest ewakuacja płynu przed podaniem leku lub odroczenie podaży metotreksatu do momentu ustąpienia wysięków. U osób obciążonych wyso-

kim ryzykiem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez proces nowotworowy, niezbędna jest profilaktyka dokanałowa metotreksatem [2, 4].

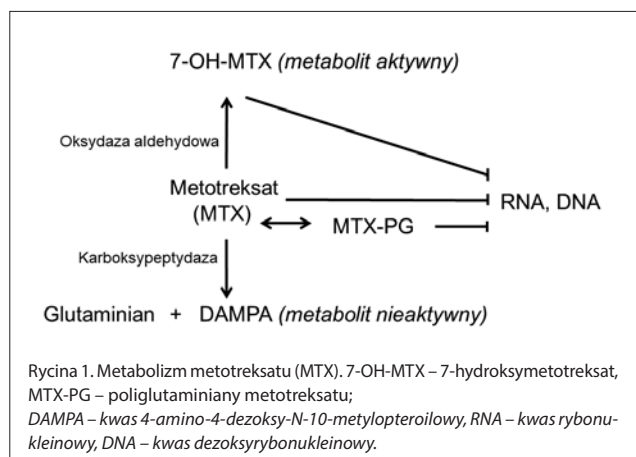
Metotreksat rozmieszcza się we wszystkich płynach ustrojowych a także wiąże się ze strukturami wewnątrzkomórkowymi (objętość dystrybucji MTX stanowi nawet powyżej 60% masy ciała), toteż eliminacja leku podlega farmakokinetyce trójfazowej (tab. I). Wyróżnia się FAZĘ α , w czasie której zachodzi dystrybucja leku do tkanek, FAZĘ β , w której zachodzi biotransformacja i eliminacja leku przez nerki oraz trwającą najdłużej FAZĘ γ , która odpowiada uwalnianiu się leku z kompartmentu wewnątrzkomórkowego. Długość biologicznych okresów półtrwania jest osobniczo zmienna, szczególnie w grupie pacjentów pediatrycznych [3].

Część podanego do ustroju leku ulega zmetabolizowaniu do 7-hydroksymetotreksatu (7-OH-MTX), pochodnych poliglutaminy oraz w niewielkiej ilości do kwasu 4-amino-4-dezoksy-N-10-metylopteroidowego (DAMPA) (ryc. 1). 7-OH-MTX powstaje w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej i również wykazuje działanie farmakologiczne. 7-hydroksymetotreksat ma długi okres biologicznego półtrwania i jego stężenie w surowicy, po upływie 12-24 godzin od wlewu wysokiej dawki, przewyższa stężenie podanego leku. DAMPA z kolei jest produktem hydrolizy metotreksatu w jelitach przez karboksypeptydazy flory bakteryjnej, który w niewielkich ilościach trafia do krwi, jest nieaktywnym metabolitem. Najbardziej pożądanym metabolitem metotreksatu wydają się być poliglutaminiany, ponieważ działają selektywnie, głównie na komórki nowotworowe, kumulują się w nich i niszczą poprzez hamowanie reduktazy dihydrofolianowej i syntazy tymidylanowej, enzymów biorących udział w szlaku biosyntezy puryn [3].

Przyczyny przedłużonej eliminacji metotreksatu

Przyczyny przedłużonej eliminacji metotreksatu upatruje się w upośledzonej czynności nerek, a także w potencjalnej interakcji z innymi produktami leczniczymi [5, 6, 7]. Niepokojące są długo utrzymujące się, wyższe stężenia wskazujące na wydłużony okres półtrwania MTX i zmniejszony klirens ogólnoustrojowy leku. Naraża to pacjenta na toksyczne działanie leku, obejmujące nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i supresję szpiku kostnego.

U pacjentów leczonych onkologicznie niejednokrotnie istnieje konieczność stosowania wielu leków, a niektóre z nich mogą wchodzić w interakcję z metotreksatem. Leki, które w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (np. sulfonamidy, leki hipoglikemizujące, diuretyki, leki przeciwzapalne o kwaśnym odczynie, inhibitory pompy protonowej) mogą wypierać metotreksat z połączeń białkowych i tym samym zwiększać stężenie wolnej frakcji metotreksatu we krwi. Podawanie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, takich jak metamizol, ketoprofen czy ibuprofen, może zaburzać proces autoregulacji w nerkach i upośledzać filtrację kłębuszkową, w konsekwencji zmniejszając klirens nerkowy metotreksatu. Przy współistniejącym zakażeniu bakteryjnym



podawanie pacjentom antybiotyków, które są wydalane głównie przez nerki (m.in. cefoperazon z sulbaktamem, meropenem) oraz takich, które konkurencyjnie hamują wydalanie metotreksatu przez kanalikki nerkowe (piperacylina z tazobaktamem) w znacznym stopniu może zmniejszyć wydalanie metotreksatu. Ponadto należy ostrożnie podawać leki o działaniu hepatotoksycznym oraz leki, które w połączeniu z metotreksatem zwiększają toksyczne działanie na układ krwiotwórczy (np. kortykosteroidy) [1, 7].

Należy również pamiętać o interakcjach metotreksatu z innymi lekami, które mogą nasilać toksyczność lub osłabiać działanie MTX [tab. II].

Pomimo tego, że dzieci lepiej tolerują duże dawki metotreksatu niż dorośli, zauważa się często, w codziennej praktyce laboratoryjnej, przypadki przedłużonej eliminacji leku.

Interakcje międzylekowe wydają się być ważną przyczyną spowolnionej eliminacji metotreksatu z ustroju, która stanowi poważny problem dla oddziałów hematologicznych, a szczególnie hematologii dziecięcej. Stosowana jest tam przeważnie terapia wielolekowa, będąca główną bronią w walce z chorobą nowotworową. Można zmniejszyć ryzyko powikłań tej terapii poprzez współpracę z farmaceutą klinicznym, a także wykorzystanie laboratoryjnych narzędzi służących do wykrywania pacjentów z wysokim ryzykiem opóźnionej eliminacji metotreksatu.

Zapewnienie bezpieczeństwa terapii metotreksatem

Metotreksat oraz 7-OH-MTX to słabe kwasy, których rozpuszczalność jest wprost proporcjonalna do wartości pH. W fizjologicznym pH występują w formie zjonizowanej, natomiast słabo rozpuszczają się w moczu o kwaśnym odczynie, co może to doprowadzić do zwrotnego wchłaniania kanalikowego lub wytrącania się kryształów leku i jego metabolitów w cewkach nerkowych. Ma to szczególne znaczenie podczas leczenia dużymi dawkami. Zalecana jest więc alkalizacja moczu do pH 7-8,5 za pomocą wodorowęglanu sodu oraz wzmożona diureza wywołana nawadnianiem (3 L/m² pc./24 godz.) oraz środkami farmakologicznymi [2]. W takich warunkach, lek jest wydalany przede wszystkim przez nerki w postaci niezmienionej (ok. 80%) w ciągu 48 godzin, niewielka ilość

jest wydalana w postaci glukuronianów i siarczanów, a pozostała część jest wydzielana do żółci i usuwana z kałem. Klirens całkowity metotreksatu zależy w dużej mierze od osobniczej zmienności funkcji kanalików nerkowych i mieści się w zakresie 44,9-146 ml/min/m² pc. [3, 6].

Ponadto pomocne mogą się okazać badania farmakogenetyczne, których wynik może wskazywać na obecność poliformizmów genów związanych z eliminacją metotreksatu, takie jak mutacja genu *ABCC2*, która zmienia transport metotreksatu z udziałem białka MRP2 (białko oporności wielolekowej 2). Mutacja tego genu prowadzi do zaburzenia eliminacji metotreksatu i w następstwie do zwiększonego ryzyka toksyczności leku [8].

Ze względu na dużą toksyczność i zmienność parametrów farmakokinetycznych, monitorowanie stężeń metotreksatu (TDM) zaleca się u wszystkich pacjentów otrzymujących duże dawki leku (>500 mg/m² pc.). Jednakże, nie tylko wysokie stężenie cytostatyku we krwi determinuje jego toksyczność. Wysokie stężenie leku może być dobrze tolerowane przez krótki okres czasu, natomiast długotrwała ekspozycja na działanie niskich stężeń leku (powyżej 72 godzin), może niekiedy zagrażać życiu. Metotreksat wykazuje antagonizm kompetycyjny z kwasem foliowym w procesie transportu czynnego przez błony komórkowe. Jednoczesne podawanie preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy lub pochodne może osłabić działanie metotreksatu, dlatego odpowiednie przygotowanie pacjenta oraz zastosowanie tak zwanego „leczenia ratującego” (ang. *rescue treatment*) folianem wapnia jest ściśle zdefiniowana procedurą leczniczą [1, 2]. Niskie dawki metotreksatu, 80 mg/tydzień, nie wymagają osłony folianem wapnia. Podawanie leku jest konieczne w przypadku stosowania dawek metotreksatu >500 mg/m² pc.; należy je również rozważyć w przypadku stosowania metotreksatu w dawkach 100–500 mg/m² pc. Zwykle 1. dawkę 15 mg (6–12 mg/m² pc.) należy podać w ciągu 12–24 godzin (nie później niż po 24 godzinach) po rozpoczęciu wlewu metotreksatu; dawkę można powtarzać, co 6 godzin przez 72 godziny. Po parenteralnym podaniu kilku dawek, leczenie można zmienić na doustne. Jeżeli resztkowe stężenie metotreksatu po 48 godzinach od rozpoczęcia wlewu wynosi >0,5 μmol/l, należy

Tabela II. Wybrane interakcje międzylekowe metotreksatu (MTX) [1, 7].

Leki	Mechanizm interakcji	Skutek interakcji
Niesterydowe leki przeciwzapalne np. metamizol, ketoprofen, ibuprofen, diklofenak	Zmniejszanie produkcji prostaglandyn i zmniejszenie filtracji kłębuszkowej	Spowolnienie eliminacji MTX
Antybiotyki B-laktamowe np. piperacylina, cefalosporyna	Konkurencja o wydzielanie kanalikowe	Spowolnienie eliminacji MTX
Inhibitory pompy protonowej np. omeprazol	Konkurencja o wydzielanie kanalikowe	Spowolnienie eliminacji MTX
Leki moczopędne np. furosemid	Konkurencja o wydzielanie kanalikowe	Spowolnienie eliminacji MTX
Teofilina	Zwiększenie filtracji kłębuszkowej	Przyspieszenie eliminacji MTX
Sulfonamidy np. sulfometaksazol	Wypieranie MTX z połączenia z białkami osocza	Zwiększenie frakcji wolnej MTX i zwiększenie toksyczności
Wodorowęglan sodu	Alkalizacja płynów ustrojowych	Zwiększenie rozpuszczalności MTX i 7-OH MTX
Folinian wapnia	Dostarczanie substratu do syntezy RNA, DNA, dTMP	Zmniejszenie ryzyka objawów toksycznych
Glukarpidaza	hydroliza MTX	Przyspieszenie eliminacji MTX

podać dawki dodatkowe (co 6 godzin w ciągu 48 godzin lub do osiągnięcia stężeń metotreksatu $<0,05 \mu\text{mol/l}$). Monitorowanie stężenia metotreksatu podczas leczenia jest niezbędne do określenia dawki leku (MTX), czasu trwania leczenia folianem, oraz czasu trwania forsowanej diurezy z alkalizacją moczu.

Kwas folinowy dostaje się do komórki wykorzystując ten sam mechanizm, co kwas foliowy czy metotreksat, ale do prawidłowego działania nie wymaga redukcji przez reduktazę dihydrofolianową. Wobec tego wykazuje działanie ochronne, zapobiega działaniom niepożądanym metotrekasu. Zastosowany zbyt szybko, w dużej dawce może znacznie zmniejszyć działanie przeciwnowotworowe leku. Przyspieszenie procesu eliminacji cytostatyku może być osiągnięte poprzez podanie teofiliny, leku zwiększającego przepływ krwi przez nerki oraz filtrację kłębuszkową. Teofilina jest antagonistą receptorów adenylinowych oraz inhibitorem fosfodiesterazy stosowanym w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, jako lek rozszerzający oskrzela. Niemniej, podawanie teofiliny znalazło zastosowanie również u pacjentów z przedłużoną eliminacją metotreksatu [2].

Innym sposobem zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań wywołanych spowolnioną eliminacją cytostatyku jest dożylnie podanie glukarpidazy. Enzym ten, tak jak karboksypeptydazy bakteryjne, hydrolizuje metotreksat do nieaktywnych metabolitów. Jednakże, powstały w dużej ilości DAMPA może zawyżać wyniki oznaczania metotreksatu metodami immunochemicznymi, czego powinni być świadomi zarówno lekarze zlecający badanie, jak i diagnosty laboratoryjni zatwierdzający wynik [10]. Należy także podkreślić, że lek ten jest kosztowny i nie jest powszechnie dostępny w Polsce.

Badania laboratoryjne w czasie terapii metotreksatem

Przed podaniem leku należy ocenić stan ogólny pacjenta, parametry morfologii krwi obwodowej, czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy oraz badanie ogólne moczu) oraz wątroby. Schematy monitorowania stężenia metotreksatu są zróżnicowane w zależności od protokołu terapeutycznego. W schemacie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci (wg protokołu ALL IC BFM 2009) z użyciem wysokiej dawki metotreksatu ($5 \text{ g/m}^2 \text{ pc.}$), należy oznaczyć stężenie metotreksatu w surowicy po zakończeniu wlewu (24-ta godzina od chwili rozpoczęcia wlewu). Dalsze monitorowanie eliminacji cytostatyku odbywa się w następujących punktach czasowych: 42, 48 i 54 godz. od rozpoczęcia wlewu i trwa aż do momentu, gdy poziom leku będzie niższy niż $0,25 \mu\text{mol/l}$. U większości pacjentów z prawidłową eliminacją metotreksatu stężenie leku obniża się do takich wartości w ciągu pierwszych 54 godzin. Monitorowanie wydalania leku z organizmu może być jednak konieczne znacznie dłużej, nawet do kilkanastu dni. Ze względu na ryzyko takiej zmienności oraz konieczność szybkiego wprowadzenia działań mających na celu poprawienie eliminacji leku ważna jest dobra współpraca kliniki z laboratorium, aby wyniki były wydawane szybko i miały wysoką jakość. Oprócz monitorowania stężenia leku, istotne jest kontynuowanie kontroli funkcji nerek w oparciu o stężenie kreatyniny i badanie ogólne moczu, a także morfologii krwi obwodowej.

Podstawowy panel badań laboratoryjnych, które powinny być wykonane u pacjentów leczonych metotreksatem obejmuje również aktywność enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny całkowitej, potasu, sodu, fibrynogenu, chlorków oraz ocenę parametrów równowagi kwasowo-zasadowej [1, 2, 10].

Powikłania nieprawidłowej eliminacji metotreksatu

Przedłużona eliminacja leku może wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami narządowymi. Najpoważniejsze z nich to głęboka mielosupresja oraz związane z nią powikłania infekcyjne, nefro- i neurotoksyczność oraz uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Przedłużona eliminacja cytostatyku wiąże się nie tylko z bezpośrednimi skutkami zaburzeń/uszkodzeń narządowych. Długotrwałe leczenie powikłań powoduje nierzadko nieplanowane przerwy w chemioterapii, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia wznowy choroby nowotworowej i pogarszać ostateczny efekt terapeutyczny. Wzrasta również ryzyko wystąpienia odległych powikłań chemioterapii, rozpoznawanych już po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym takich jak np. przewlekła choroba nerek.

Podsumowanie

Z uwagi na złożoną farmakokinetykę metotreksatu, interakcje z innymi lekami oraz możliwość zmniejszenia toksyczności leczenia odpowiednio prowadzonym „leczeniem ratującym” niezbędne jest skrupulatne monitorowanie stężenia metotreksatu. Dzięki takiemu postępowaniu zapewnia się bezpieczeństwo terapii z jednoczesnym zachowaniem skuteczności leczenia. Ma to szczególne znaczenie w chemioterapii nowotworów wieku dziecięcego, gdzie dawki leku są wielokrotnie wyższe niż u dorosłych a prędkość eliminacji wykazuje większe zróżnicowanie.

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Oficjalna strona Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2017, <http://leki.urpl.gov.pl>
2. Campbell M, Castillo L, Riccheri C, et al. A Randomized Trial of the I-BF M-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2009
3. Wiela-Hojeńska A, Orzechowska-Juzwenko K. Farmakokinetyka kliniczna metotreksatu i jej znaczenie w terapii chorób nowotworowych, Problemy Terapii Monitorowanej 1991; 2(3): 55-61.
4. Giebel S, Walewski J, Krawczyk-Kuliś M i wsp. Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach układu chłonnego. Hematologia 2010; 1(4): 352-358.
5. Stefanowicz J, Rückemann-Dziurdzińska K, Owczuk R i wsp. Co wiemy o nefrotoksyczności metotreksatu u dzieci? Forum Nefrologiczne 2011; 4(1): 20-25.
6. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity, The Oncologist 2006; 11: 694-703.
7. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, et al. Characterization of Methotrexate Transport and Its Drug Interactions with Human Organic Anion Transporters. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302 (2): 666-671.
8. Hulot J, Villard E, Maguy A, et al. A mutation in the drug transporter gene ABCC2 associated with impaired methotrexate elimination. Pharmacogenet Genomics 2005; 15: 277-285.
9. Shi-Long Yang, Fen-Ying Zhao, Hua Song, et al. Methotrexate Associated Renal Impairment Is Related to Delayed Elimination of High-Dose Methotrexate, Sci World J 2015; Article ID 751703.
10. Oudart JB, Marquet B, Feliu C, et al. Analytical interference in the therapeutic drug monitoring of methotrexate. Ann Biol Clin 2016; 74(3): 333-337.

Autor do korespondencji:

dr n. farm. Robert Kowalski
Zakład Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki
Katedra Analityki Klinicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. +48 58 3491618
e-mail: rkowalski@gumed.edu.pl

Otrzymano: 08.08.2017

Akceptacja do druku: 31.12.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono

