

Дозирование метотрексата при лечении ревматоидного артрита

Ю.В. Муравьев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев
murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev
murawyu@mail.ru

Поступила 11.03.13

После того как Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США одобрило применение метотрексата (МТ) для лечения ревматоидного артрита (РА) [1], началось его широкое использование и он был признан базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) выбора [2–5]. Однако за прошедшие четверть века не удалось стандартизировать стартовую (начальную) и целевую (лечебную) дозы МТ. Так, согласно рекомендациям по лечению РА Американской коллегии ревматологов (ACR) от 1996 г. [6] обычная доза МТ составляет 7,5–15 мг/нед (без уточнения лекарственной формы). Спустя 6 лет, в обновленной редакции рекомендаций, доза МТ для перорального и парентерального лечения достигла 7,5–20 мг/нед [7]. Составители этих рекомендаций не объяснили, с какой дозы следует начинать лечение МТ, когда ее нужно увеличить, как следует это делать и почему максимальная доза возросла с 15 до 20 мг/нед?

Исчерпывающие ответы на эти вопросы опубликованы позже: начальная доза МТ в большинстве случаев не должна превышать 7,5 мг/нед, эффект оценивают через 4–8 нед и в случае его отсутствия дозу препарата постепенно увеличивают до 2,5 мг/нед, поскольку клиническая эффективность МТ имеет четкую зависимость от дозы, при этом суммарная недельная доза не должна превышать 25 мг [8]. Строго следуя этим рекомендациям, максимальной дозы (25 мг/нед) можно достичь только через 6–12 мес лечения. Естественно, что при оценке результатов и увеличении дозы МТ каждые 8 нед невозможно выполнить современные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА, согласно которым отсутствие ремиссии или минимальной активности в течение 3–6 мес является основанием для коррекции терапии, например для добавления генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) [9]. Таким образом, правильнее, по современным понятиям, увеличивать дозу МТ не реже чем через каждые 4 нед.

Согласно недавно опубликованным отечественным клиническим рекомендациям [10] начальная доза МТ, назначаемая больным РА, составляет 10–15 мг/нед, в дальнейшем ее увеличивают на 5 мг/нед каждые 4 нед до 20–30 мг/нед. Если строго следовать этим ре-

комендациям, доза МТ, равная 20 мг/нед, будет достигнута через 3 мес, а максимальная (30 мг/нед) — соответственно через 5 мес, т. е. период, в течение которого возможно достижение цели лечения, соответствует рекомендуемому EULAR [9].

Таким образом, практикующие врачи на сегодняшний день располагают по крайней мере двумя сценариями, согласно которым проводится лечение МТ больных РА:

- Начав со стартовой дозы препарата, при отсутствии эффекта в течение определенного времени, его дозу постепенно увеличивают до получения желаемого лечебного эффекта (не просто улучшения, а ремиссии или минимальной активности). Нельзя исключить, что препарат в таблетированной форме (чаще применяющейся) не всегда «успевает» проявить лечебные свойства за 4 нед лечения, для этого обычно требуется больший промежуток времени или переход на инъекционную форму.
- Начав со стартовой, дозу, не дожидаясь лечебного эффекта, неуклонно повышают, доводя до максимальной — 20–30 мг/нед.

На сегодняшний день считается, что максимальная доза МТ для лечения больных РА не должна превышать 30 мг/нед, поскольку имеется одна (единственная!) работа, в которой показано отсутствие нарастания эффекта при дальнейшем ее увеличении и на которую все ссылаются [11]. Справедливости ради нужно отметить, что средняя длительность РА у больных, участвовавших в цитируемом исследовании, составила 10 лет.

Учитывая, что необходим достаточно длительный промежуток времени (4–8 нед) для получения лечебного эффекта МТ, можно предположительно думать о возможном значении определенной кумулятивной дозы препарата или периода его «экспозиции». До настоящего времени ни в одних рекомендациях по лечению больных РА не обсуждалась взаимосвязь лечебного эффекта с величиной кумулятивной дозы МТ и сроком, необходимым для ее достижения. Простой расчет показывает, что до принятия решения о необходимости коррекции проводимого лечения (при стартовой дозе 10 мг/нед и достижении максимально рекомендуемой — 30 мг/нед — с оценкой ее эффективности) кумулятивная доза МТ может составить ≥400 мг.

Ежемесячное увеличение дозы МТ не противоречит рекомендациям EULAR по ведению больных РА, в которых четко прописано, что необходимо как можно быстрее достигнуть ремиссии или минимальной активности у каждого больного, а если этого не происходит, следует часто (каждые 1–3 мес) проводить коррекцию назначений [9]. В результате выполнения этих рекомендаций кумулятивная доза МТ составит около 220 мг к концу 3-го месяца лечения, когда обычно должно быть принято решение о необходимости коррекции терапии. Возникает естественный вопрос: в течение какого времени должна быть достигнута кумулятивная доза для получения целевого эффекта и какова должна быть ее величина? В определенной степени последняя зависит от стартовой дозы и скорости ее последующего увеличения. Показано, что стартовая доза МТ, равная 12,5–20 мг/нед, в отличие от 5–10 мг/нед, была более эффективна, без нарастания числа неблагоприятных реакций (НР) [12]. В ряде работ подтверждено, что более высокие дозы МТ (20–30 мг/нед) эффективнее, нежели невысокие (7,5–15 мг/нед) [13, 14].

A. Balsa и соавт. [15] на основании данных систематического литературного обзора и мнения экспертов рекомендуют начинать лечение МТ с 20–25 мг/нед или, еженедельно увеличивая дозу с 7,5–10 мг/нед, доводить ее до 20–25 мг/нед и при недостаточном эффекте переводить пациента на подкожное введение препарата. Многонациональные международные рекомендации предлагают начинать с дозы 10–15 мг/нед, увеличивая ее на 5 мг/нед каждые 2–4 нед до достижения 20–30 мг/нед, с учетом клинического ответа и НР; при недостаточной эффективности рассматривалось парентеральное введение препарата [16]. Специально проведенное 12-месячное проспективное рандомизированное исследование по оценке НР двух стартовых доз МТ – 15 мг/нед с последующим увеличением в случае необходимости (группа А) и 25 мг/нед с последующим уменьшением после достижения лечебного эффекта (группа В) – показало, что препарат отменен из-за НР у 16% больных в группе А и у 18% – в группе В. Высокая стартовая доза МТ была связана с большей частотой минимальных НР, чем низкая: чаще возникали желудочно-кишечные НР (соответственно 28 и 17%), повышение уровней печеночных ферментов (соответственно 47 и 39%) [17].

Быстрое увеличение дозы МТ (на 5 мг/мес) до 25–30 мг/нед связано с более высокой эффективностью и с меньшим числом НР, по сравнению с медленным увеличением дозы МТ (на 5 мг за 3 мес) [18].

У ряда наших зарубежных коллег отношение к стартовой дозе и последующей калибровке доз МТ при РА несколько отличается от общепринятых представлений:

- В исследовании BeSt назначали стартовую дозу либо 15 мг/нед (увеличивая ее до 25–30 мг/нед), либо 25–30 мг/нед (в комбинации с инфликсимабом) [19].
- Наиболее высокая стартовая доза инъекционной формы МТ (при монотерапии) составляла 25 мг/нед [20].
- Стартовую дозу МТ, равную 25 мг/нед, применяли в комбинации с преднизолоном [21].

Только в одной работе (правда, на небольшой группе больных РА) показано, что различие в клиническом эффекте стартовых доз МТ 15 и 25 мг/нед, назначенных в таблетированной форме, статистически незначимо [22].

На страницах последнего выпуска Федерального руководства по использованию лекарственных средств можно прочесть, что при назначении МТ по 7,5–15 мг/нед внутрь, дробно (максимально 17,5–25 мг/нед) время наступления эффекта составляет 1–2 мес. Однако наступление эффекта совсем не подразумевает достижения целевых уровней активности РА [23].

В исследовании ASPIRE также указано, что в целом требуется минимум 6–8 нед для достижения клинического эффекта, поэтому отобранным для исследования больным еще до включения назначали до трех доз МТ, что, по мнению авторов, не является ошибкой [24]. МТ назначался внутрь с 7,5 мг/нед с постепенным увеличением дозы (на 2,5 мг/нед каждые 1–2 нед) до 15 мг/нед к 4-й неделе и 20 мг/нед к 8-й неделе лечения. Таким образом, стартовая доза МТ равнялась 7,5 мг, а достигнутая доза не превышала 20 мг/нед, что на 1/3 меньше максимально рекомендуемой. Кумулятивная доза не рассматривалась.

В исследовании SWEFOT больные РА длительно (до 1 года) получали монотерапию МТ (целевая доза 20 мг/нед, но не указана лекарственная форма препарата). Через 3–4 мес величина индекса DAS28 $\leq 3,2$ отмечалась у 147 (30%) из них. Через год 59,6% из этих 147 больных, продолживших монотерапию МТ, достигли ремиссии, через 2 года – 71,8% [25]. Наши расчеты показывают, что кумулятивная доза МТ к концу первого года лечения может составить в среднем 1000 мг, через два года – 2000 мг.

Обсуждая кумулятивную дозу МТ, не следует забывать, что биодоступность высоких доз препарата, применяемого перорально, достоверно ниже (в среднем 0,64), чем при подкожном и внутримышечном назначении [26]. Биодоступность обычно применяемых при РА низких доз МТ также была достоверно ниже при пероральном приеме, нежели при внутримышечном назначении. После подкожного или внутримышечного применения сопоставимых доз МТ биодоступность препарата была в среднем сопоставима и статистически не различалась [27].

Следует учитывать, что перевод с парентерального на пероральное лечение МТ в той же дозе вызывает обострение РА в среднем через 6 нед. Медиана DAS28 за этот период увеличивалась с 1,8 [0; 4] до 4,9 [0; 4], обратный перевод на парентеральное введение МТ вызвал у этих же больных улучшение, спустя 2 мес медиана DAS28 снижалась до 3,4 [0; 6] [28]. Некоторые больные РА не отвечают даже на высокие дозы МТ, назначенного перорально, что может быть связано с недостаточной его абсорбцией в желудочно-кишечном тракте; в таких случаях биодоступность МТ можно увеличить, применяя препарат парентерально, при этом нарастает лечебный эффект [29, 30]. У большинства больных РА перевод с пероральной на парентеральную лекарственную форму МТ не только улучшает лечебный эффект, но и уменьшает число НР [31–33].

Сложность стандартизации дозирования МТ в определенной степени обусловлена отсутствием четкой взаимосвязи между фармакокинетическими пара-

метрами и клиническим ответом, поскольку 95% препарата метаболизируется в течение первых 24 ч после применения и определение его концентрации в плазме малоинформативно [34]. Однако в клетках МТ под влиянием фолилполиглютамат синтетазы превращается в полиглютаматы МТ (МТПГ) [35], оказывающие ингибиторное действие не только на дигидрофолат редуктазу (ДГФ), но и на другие фолат-зависимые ферменты, включая тимидилат синтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксимидорибонуклеотид (АИКАР) трансмилазу. Предполагается, что уровень МТПГ коррелирует с клиническим эффектом, поэтому имеет потенциальную роль в контроле. Однако рассуждения о важности определения МТПГ как предиктора эффективности лечения РА противоречивы. Специально проведенное исследование образования, фармакокинетики МТПГ и корреляции их концентрации с клиническим ответом (DAS28) у не получавших ранее МТ больных РА показало, что именно короткая цепь МТПГ — МТПГ₂ — является потенциальным индикатором клинического ответа и может служить маркером контроля лечения препаратом, статистически значимая положительная корреляция концентрации МТПГ₂ и улучшения DAS28 отмечалась через 4 мес [36, 37]. По мнению других авторов, определение МТПГ не имеет значения для контроля эффекта длительного лечения МТ [38], однако

в последующем эти же авторы показали, что перевод на подкожное назначение МТ приводит к значительному увеличению концентрации длинных цепей МТПГ только к 6-му месяцу, с достижением состояния равновесия к 10-му месяцу лечения, в значительной степени связанным с уменьшением активности болезни [39], что позволяет обсуждать значение как длительности применения МТ, так и величины кумулятивной дозы, зависящей также от формы препарата и максимально применяемой дозы. Более того, следует прислушаться к мнению экспертов, сформулировавших концепцию лечения до достижения цели для больных РА [40], допускающих изменение стратегии лечения (при недостаточном эффекте) к 6-му месяцу, поскольку, по крайней мере у части из них, необходим именно такой промежуток времени для заметного увеличения концентрации МТПГ, коррелирующей с клиническим эффектом.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по изучению возможности стандартизации дозирования (назначения целевых доз) и применяемых лекарственных форм МТ для оптимизации его назначения при РА и уточнения промежутка времени, необходимого, чтобы достигнуть принятой в настоящее время цели лечения этого заболевания (ремиссии или минимальной активности).

ЛИТЕРАТУРА

- Paulus H.E. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: methotrexate; guidelines for the clinical evaluation of antiinflammatory drugs; DMSO in scleroderma. *Arthr Rheum* 1986;29:1289–90.
- Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
- Tugwell P., Bennett K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987;107:358–66.
- Felson D., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthr Rheum* 1990;33:1449–61.
- Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthr Rheum* 1992;35:1117–25.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines: guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:713–22.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthr Rheum* 2002;46:328–46.
- Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *Рус мед журн* 2000;8:372–6.
- Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. 2-е изд, испр. и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
- Lambert C.M., Sandhu S., Lochhead A. et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:364–71.
- Furst D.E., Koehnke R., Burmeister L.F. et al. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:313–20.
- Visser K., van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094–9.
- Aletaha D., Smolen J.S. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 2002;29:1631–8.
- Balsa A., Garcia-Arias M. Is there a place for nonbiological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis? *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:307–13.
- Visser K., Katchamart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086–93.
- Schnabel A., Reinhold-Keller E., Willmann V., Gross W.L. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14:33–8.
- Verstappen S.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–9.
- Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl 2):126–35.
- Hazlewood G.S., Thorne J.K., Pope J. et al. The comparative effectiveness of oral methotrexate versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*

- 2012;64(Suppl 10):202.
21. Wevers-de Boer K., Visser K., Heimans L. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:1472–7.
22. Hobl E.L., Mader R.M., Jilma B. et al. A randomized, double-blind, parallel, single-site pilot trial to compare two different starting doses of methotrexate in methotrexate-naïve adult patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2012;34:1195–203.
23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып XIII. М.: Эхо, 2012;980 с.
24. St. Clair E.W., van der Heijde D., Smolen J.S. et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:3432–43.
25. Rezaei H., Saevarsdottir S., Forslind K. et al. In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:186–91.
26. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C. et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645–8.
27. Jundt J.W., Browne B.A., Fiocco G.P. et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845–9.
28. Rozin A., Schapira D., Balbir-Gurman A. et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002;61:756–7.
29. Bingham S.J., Buch M.H., Lindsay S. et al. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1009–10.
30. Węgrzyn J., Adeleine P., Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232–4.
31. Breslin A., Owen C. Improving tolerance and bioavailability of methotrexate by switching from oral to subcutaneous route of administration [abstract]. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(Suppl 1):150.
32. Lambert C.M., Sandhu S., Lochhead A. et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:364–71.
33. Linde L., Hetland M.L., Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2006;35:102–6.
34. Bannwarth B., Pehourcq F., Schaevebeke T., Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:194–210.
35. Chabner B.A., Allegra C.J., Curt G.A. et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest* 1985;76:907–12.
36. Hobl E.L., Jilma B., Erlacher L. et al. A short-chain methotrexate polyglutamate as outcome parameter in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2011; Dec 7 [Epub ahead of print].
37. Hobl E.L., Jilma B., Erlacher L. et al. A short-chain methotrexate polyglutamate as outcome parameter in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:156–63.
38. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Chapman P.T. et al. Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthr Rheum* 2010;62:359–68.
39. Stamp L.K., Barclay M.L., O'Donnell J.L. et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2540–7.
40. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.