

Почему для лечения ревматоидного артрита не применяются рекомендуемые дозы метотрексата: кто виноват и что делать?

Муравьев Ю.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 30.09.16

Дискуссия посвящена проблеме применения рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита доз метотрексата в рандомизированных клинических сравнительных с генно-инженерными биологическими препаратами исследованиях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; рандомизированные клинические исследования; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Почему для лечения ревматоидного артрита не применяются рекомендуемые дозы метотрексата: кто виноват и что делать? Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):112-114.

WHY ARE THE RECOMMENDED METHOTREXATE DOSES NOT USED FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: WHO IS GUILTY AND WHAT TO DO?

Muravyev Yu.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The paper discusses the use of the recommended methotrexate doses for the treatment of rheumatoid arthritis in the randomized clinical comparative trials with biological agents.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; randomized clinical trials; biological agents.

For reference: Muravyev YuV, Nasonov E.L. Why are the recommended methotrexate doses not used for the treatment of rheumatoid arthritis: Who is guilty and what to do? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):112-114 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-112-114>

Недавно опубликованный обзор работ, сравнивающих лечебный эффект метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ревматоидном артрите (РА), вызвал большой интерес, поскольку его авторы уделили особое внимание дозам и способам применения МТ [1]. В связи с тем что МТ сопоставлялся с ГИБП, резонно было установить, достаточно ли была его доза для достижения цели лечения [1]. Идентифицировав 3276 ссылок и отобрав 13 исследований, в которых сообщалось о максимальных дозах и был указан режим применения МТ, авторы установили, что максимальная доза МТ в форме таблеток, используемого в качестве препарата сравнения, не превышала 20 мг/нед, а в исследовании с инъекционной формой МТ максимальная доза препарата не превышала 15 мг/нед. Эти данные позволили J. Duran и соавт. сделать заключение о том, что МТ при сравнении с ГИБП назначался в субоптимальной дозе, а следовательно, полученные результаты вызывают определенные сомнения. Логично согласиться с мнением авторов о недостаточности дозы МТ, применявшейся в этих работах, поскольку их дизайн обусловлен стремлением показать преимущество ГИБП. Предвзятость мотивации объясняется тем, что все эти исследования спонсировались компаниями, производящими новые ГИБП. Однако, несмотря на очевидную прозрачность

вышеизложенной аргументации, у некоторых исследователей возникли возражения, которые представлены в виде передовой статьи J.M. Kremer [2]. В основном они касались рекомендаций относительно максимальной недельной дозы МТ 25–30 мг для лечения РА, которые были получены в результате процедуры Delphi и представляют мнение экспертов лучше, чем данные тщательно проведенных исследований [3]. При обсуждении мнения экспертов высказано недоверие различию в клиническом ответе между недельными дозами МТ 20 и 25 мг. При этом J.M. Kremer отмечает, что ему не известны исследования, в которых больные, получавшие вышеуказанные дозы, нуждались в более высокой дозе и достигали в дальнейшем заметного улучшения, не испытывая дополнительно каких-либо возможных клинических и лабораторных неблагоприятных реакций (НР). С его точки зрения, несомненно, имеется немало больных РА, у которых высокие дозы МТ не вызывают НР, но у многих — все-таки вызывают, что, по-видимому, может быть объяснено индивидуальным полиморфизмом фолатного метаболизма [4, 5]. Поэтому подход «один размер впору всем» не имеет смысла и для достижения особой целевой недельной дозы МТ необходимо исследование больных с идентичной фолатной генетикой, что в настоящее время не реально. Следовательно, невозможно зара-

нее, до появления стоматита, нарастания уровней печеночных трансаминаз, возникновения летаргии, желудочно-кишечных симптомов и синдрома «не ясной головы», определить, могут ли развиваться такие НР при повышении дозы МТ с 19 до 25 мг/нед. В заключение своих возражений он еще раз подчеркивает, что нет данных о том, что повышение недельной дозы применяемого МТ при РА с 20 до 25 мг связано с преобладанием эффективности над токсичностью. Поэтому рекомендации специалистов о максимальной недельной дозе МТ [3], по его мнению, научно не обоснованы [2]. В перекрестном исследовании, при переводе с таблетированной на парентеральную лекарственную форму МТ, достигнут большой лечебный эффект без увеличения числа НР [6]. Поэтому отсутствие парентерального применения МТ можно считать наиболее важным потенциальным источником явной предвзятости в сравнительных с ГИБП исследованиях. На вопрос о нарастании числа НР при лечении МТ в дозе свыше 20 мг/нед у больных ранним РА недавно опубликован ответ: только у 3 из 112 больных, получавших МТ парентерально в дозе >20 мг/нед, препарат отменен из-за НР [7]. Да и в своей передовой J.M. Kremer цитирует работу, в которой показано, что распространенность НР среди больных, получающих МТ 25 мг/нед, незначительно отличается от частоты НР у получающих препарат в дозе 15 мг/нед [5]. Сопоставление двух режимов стартового дозирования: 15 и 25 мг/нед — не выявило различий в числе отмен или уменьшении дозирования в группах [3]. В дополнение к двум рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), в которых показана большая эффективность подкожного применения МТ [8, 9]; множественные наблюдательные исследования подтвердили эти данные [10, 11]. Следует признать, что применение МТ в рекомендуемых дозах не распространено, по крайней мере в США, но это не оправдывает назначение субоптимальных доз МТ в сравнительных исследованиях.

J.M. Kremer [12] в дискуссии с J. Duran и соавт. [13] подчеркивает причастность отраслевой промышленности к методологии сравнительных РКИ, поскольку цитируемая ими публикация M.H. Schiff и соавт. [6], с указанием, что подкожное применение МТ в высоких дозах не связано с нарастанием НР, спонсировалась компанией, производящей эту лекарственную форму МТ. Получается, что они селективно и очень хорошо цитируют результаты исследований, спонсируемых фармацевтическими компаниями и поддерживающих их позицию, но подозревают предвзятость в элементах дизайна в исследованиях, спонсируемых другими фармацевтическими компаниями. При этом J.M. Kremer подтверждает, что был соавтором исследований, в которых показано, что парентеральное применение МТ связано с улучшением биодоступности препарата и поэтому более эффективно, но еще раз подчеркивает, что отсутствуют иссле-

дования, показавшие преимущественную пользу от повышения дозы парентерально применяемого МТ с 20 до 25 мг/нед без нарастания частоты НР, превосходящих эффективность. Однако в клинической практике применяемая доза МТ, как правило, колеблется от 7,5 до 30 мг/нед, поскольку для оптимального контроля активности РА разным больным необходимы разные дозы и часто назначаемая ревматологами стартовая доза МТ в 10 мг/нед, которая нередко может быть оптимальной, у определенных больных является недостаточной, что требует ее увеличения [14].

Согласно обновленным рекомендациям Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism, EULAR), важным аспектом лечения РА является оптимизация дозы МТ [15], а также понимание того, что максимальный лечебный эффект в результате его назначения достигается только через 4–6 мес [16–20]. В этом отношении оптимальную дозу МТ (25–30 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой) следует сохранять не менее 8 нед, что является важным для успешного лечения [3]. Весьма убедительным оказалось исследование, в котором участвовали 132 ревматолога из 14 стран. Оказалось, их согласие с рекомендациями EULAR не означало, что они будут применять их в клинической практике, даже после специального обучения [21]. В настоящее время МТ является «золотым стандартом без стандартизации» [22]. Только заполнив пробел в наших знаниях по применению МТ, мы сможем оптимизировать его назначение в клинической практике и улучшить здоровье больных РА.

Таким образом, отвечая на вопросы, поставленные в заглавии нашей статьи, можно отметить, что виноваты предвзятое отношение к недельной дозе МТ в сравнительных с ГИБП исследованиях, недостаточная приверженность практикующих ревматологов выполнению рекомендаций EULAR.

Поэтому целесообразно проведение независимых (двойных слепых) сравнительных многоцентровых исследований лечебного эффекта и НР МТ, назначаемого больным РА в форме раствора для подкожного применения в недельной дозе, равной 20 и 25 мг. Полученные результаты позволят ответить как на вопрос «Кто виноват?», так и на вопрос «Что делать?».

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duran J, Bockorny M, Dalal D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biologic trials in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1595–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
2. Kremer JM. Bias? Not so fast. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1581–2. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209505
3. 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. doi: 10.1136/ard.2008.094474

4. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3095-103. doi: 10.1002/art.22129
5. Wessels JA, de Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1087-95. doi: 10.1002/art.21726
6. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
7. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1003-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
8. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81. doi: 10.1002/art.23144
9. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J.* 2013;22:483-8.
10. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, et al. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:28-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
11. Gunn J, Panopoulou A, Steuer A. Efficacy and tolerability of subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis: a retrospective observational cohort study [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2014;66:S1079.
12. Kremer JM. Let's re-examine these MTX points once again. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):e54. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209834
13. Duran J, Felson DT. Why methotrexate suboptimal dosing is a potential source of bias in biologic drugs clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):e53. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209791
14. Nair SC, Jacobs JW, Bakker MF, et al; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Determining the lowest optimally effective methotrexate dose for individual RA patients using their dose response relation in a tight control treatment approach. *PLoS One.* 2016 Mar 17;11(3):e0148791. doi: 10.1371/journal.pone.0148791
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
16. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study – A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37. doi: 10.1002/art.21519
17. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43. doi: 10.1002/art.20568
18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7
19. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
20. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870-7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
21. Gvozdenovic E, Allaart C, van der Heijde D, et al. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? Results of the International Recommendation Implementation Study (IRIS). *RMD Open.* 2016 Apr 28;2(1):e000221. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000221
22. Kay J, Westhovens R. Methotrexate: the gold standard without standardisation. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1081-2. doi: 10.1136/ard.2008.102822

**Ответы на вопросы к лекции
Л.П. Ананьевой
«Интерстициальное поражение легких,
ассоциированное с системной
склеродермией (прогрессирующим
системным склерозом)»**

(с. 95):

1 – Б

2 – А

3 – В

4 – В

5 – Ж

6 – А