

Как же назначать фолиевую кислоту при ревматоидном артрите в период лечения метотрексатом?

Ю.В. Муравьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев
muravyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev
muravyu@mail.ru

Поступила 20.06.12

Метотрексат (МТ) – базисный противовоспалительный препарат (БПВП), широко применяемый в лечении ревматоидного артрита (РА) [1–4]. Ингибируя фермент дегидрофолатредуктазу, он вызывает недостаточность фолатов, уменьшая их внутриклеточные запасы [5, 6].

В среднем до 30% больных РА, лечившихся МТ в течение года, отменяли его, главным образом из-за неблагоприятных реакций (НР), часть которых, включая желудочно-кишечные нарушения, цитопении и алопецию, оказались весьма сходными с проявлениями фолатной недостаточности [7], что позволяет считать ее фактором риска развития НР в период лечения МТ [6, 8]. Теоретически это является обоснованием для обязательного назначения фолатов с целью уменьшения числа НР у больных РА, получающих МТ. Однако в разных странах долгое время не было консенсуса по этому вопросу. Так, в США с начала 90-х годов прошлого века становится стандартной практикой назначение фолиевой кислоты (ФК) всем больным, получающим МТ [9]. В то же время в рекомендациях Британского общества ревматологов, опубликованных в 2000 г., содержалась лишь информация о том, что регулярный прием ФК уменьшает токсичность МТ, однако не предусматривалось ее обязательное назначение [10]. В целом рекомендации по применению ФК в период лечения МТ больных РА заметно различались, без вразумительного объяснения причин [11, 12]. После их оценки с использованием метода Дельфи [13] было сделано заключение о том, что при использовании МТ больные должны регулярно получать ФК в дозе 5 мг/нед, выдерживая продолжительный интервал между приемом этих препаратов. Было установлено, что тщательно сбалансированная диета позволяет большинству больных избежать фолатной недостаточности [14].

Первые клинические исследования влияния ФК на частоту возникновения НР в период лечения МТ больных РА были проведены в начале 90-х годов прошлого века [6, 15]. В одном из них, плацебоконтролируемом двойном слепом, приняли участие 32 больных РА. Ежедневное применение ФК значительно уменьшило частоту НР и не повлияло на эффективность МТ. НР отмечались у 15 больных: 67% были из группы, по-

лучавшей плацебо (у 4 больных потребовалась отмена МТ), и 33% – из группы принимавших ФК (отмен МТ не было). Изначально низкий уровень фолатов в плазме крови и эритроцитах оказался прогностическим показателем возникновения НР в период лечения МТ. Авторы сделали вывод, что ежедневный прием 1 мг ФК при использовании низких доз МТ (в период лечения низкими дозами МТ – в среднем 7,5 мг/нед) полезен, поскольку, снижая частоту НР, он не влияет на эффективность препарата в течение первых 6 мес лечения [6]. В другом, рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом, исследовании оценивалось влияние двух разных еженедельных доз ФК (5 и 27,5 мг) на частоту НР и эффективность низких доз МТ у 79 больных РА. Оказалось, что ФК, независимо от применяемой дозы, не влияла на эффективность МТ, но значительно снижала частоту НР ($p < 0,001$). При этом ФК назначалась независимо от дня приема МТ [15]. Имеется сообщение, что ФК даже в дозе 50 мг/нед не влияла на лечебный эффект МТ при РА [16].

В дальнейшем было установлено, что применение ФК снижает частоту отмен МТ из-за НР у больных РА, главным образом, в результате уменьшения числа случаев повышения активности ферментов печени [17].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что назначение ФК, независимо от ее дозы (низкой или высокой), на 79% уменьшало частоту возникновения НР со стороны слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8]. Поэтому рекомендовалось пероральное назначение ФК в дозе 5 мг один раз в неделю всем больным РА, получающим МТ, хотя преимущество применения препарата один раз в неделю или ежедневно не доказано. Большинство исследователей старались не назначать ФК больным РА в один день с приемом МТ. Некоторые авторы предлагают унифицировать назначение ФК: 5 мг один раз в неделю, на следующий день после приема МТ, а при возникновении НР увеличить разовую дозу ФК до 10 мг/нед [18].

В двух больших исследованиях, одно из которых было проведено в Северной Америке [19], а другое – в европейских странах [20], были получены интересные данные по влиянию ФК на эффект МТ.

В европейском исследовании лишь 11% больных РА получали ФК в период лечения МТ. Ее назначали, главным образом, после возникновения НР, в то время как 98% больных в американском исследовании получали ФК с самого начала, в соответствии с протоколом. 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) отмечалось соответственно у 65 и 52% ($p < 0,05$). Кроме того, в американском исследовании у 24% пациентов МТ был отменен из-за недостаточной эффективности, по сравнению с 3% – в европейском. Эти данные позволили сделать предположение о том, что фолаты уменьшают не только число НР, связанных с применением МТ, но и лечебный эффект последнего [21]. При тщательном анализе проведенных исследований возникло сомнение в правильности такого предположения [22]. Основанием для сомнения послужили следующие соображения:

1. Влияние ФК на эффективность МТ изначально не планировалось изучать в этих исследованиях, различающихся по методологии (рандомизированное плацебоконтролируемое и рандомизированное не плацебоконтролируемое), проведенных на разных континентах (Европа, Африка, Северная Америка), с участием больных, имеющих разные демографические и клинические характеристики.
2. Отсутствие контрольной группы, получавшей плацебо, в многонациональном исследовании делает невозможным сравнение ответа на МТ в этой работе с ответом, наблюдавшимся в американском исследовании. Известно, что ответ в плацебоконтролируемых исследованиях ниже, а частота отмен выше, нежели в контролируемых исследованиях без плацебо (больные знают, что получают активный препарат).
3. Средняя продолжительность болезни в американском исследовании составила 6,5 года, в европейском – 3,8 года.
4. Больные в европейском исследовании получали большее количество НПВП.
5. К концу второго года улучшение отмечалось соответственно у 72 и 67%, хотя пропорция больных, которым была назначена ФК, не изменилась.

Еще в одном проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании установлено, что ежедневный прием 5 мг ФК в течение годового периода лечения МТ больных РА предупреждает возникновение язв рото-

вой полости, тошноты, рвоты, цитопений, очень мало влияя на лечебный эффект МТ [23].

В то же время в разделе «Взаимодействие» статьи «Метотрексат» Регистра лекарственных средств России было написано, что ФК и ее производные снижают его эффективность [24]. В инструкции по медицинскому применению препарата Метотрексат-ЭБЕВЕ [25], вкладываемом в каждую его упаковку, в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» можно прочесть: «Поливитаминные препараты, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, могут снизить эффективность терапии метотрексатом». Эта же фраза содержится в инструкции по медицинскому применению отечественного МТ, который производится ОАО «Валента Фармацевтика» [26]. Естественно, что, располагая такой информацией, мало кто из практикующих врачей назначал ФК больному, получающему МТ. Кроме того, в отечественных руководствах по ревматологии не было никаких указаний относительно назначения ФК в период применения МТ у больных РА [27, 28]. Хотя в книге «Секреты ревматологии», опубликованной еще в конце прошлого века, приводятся убедительные данные о том, что прием ФК в дозе 1 мг/сут существенно уменьшает частоту НР, связанных с применением МТ, без снижения его эффективности, большинство врачей предпочитали использовать ФК только после появления НР [29].

В таблице отражена эволюция представлений о влиянии ФК на частоту НР, связанных с приемом МТ.

У больных РА, длительно получающих МТ, была обнаружена взаимосвязь между желудочно-кишечными НР и повышением уровня гомоцистеина [32]. Клинически значимое повышение уровня ферментов печени у больных, получающих МТ, также связывают с гипергомоцистеинемией [33, 34]. Однако повышение уровня гомоцистеина у больных РА наблюдается и без лечения МТ [35], что, по-видимому, может быть обусловлено наблюдающимся в популяции дефицитом в пище ФК, а также витаминов В₆ и В₁₂; гипотиреозом; хронической почечной недостаточностью; наследственным дефицитом ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, обусловленным мутацией генов, кодирующих их синтез: цистатион-В-синтетазы [36] и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы.

Наиболее распространенной является мутация гена *C677T* метилентетрагидрофолатредуктазы [37, 38], участвующей в регуляции реметилирования гомоцистеина из метионина, способствующая уменьшению конверсии

Влияние ФК на частоту НР, связанных с приемом МТ

| Год | Источник | НР, снижение частоты которых отмечено | Доза ФК |
|------|----------|--|---|
| 1998 | [8] | Изменения слизистой оболочки ротовой полости, желудочно-кишечные нарушения | 5–10 мг один раз в неделю, утром перорально после применения МТ |
| 1999 | [30] | Лейкопении | 1 мг/сут |
| 1999 | [29] | Язвы ротовой полости, тошнота | 1 мг/сут (иногда до 3 мг/сут) |
| 2000 | [23] | Язвы ротовой полости, тошнота, рвота, цитопении | 5 мг ежедневно |
| 2001 | [17] | Повышение активности ферментов печени | 1 мг/сут, ежедневно утром; после увеличения дозы МТ до 15 мг/нед или 2 мг/сут ежедневно утром |
| 2008 | [31] | НР со стороны ЖКТ, печени, цитопении и гипергомоцистеинемия | 5–10 мг/нед после приема МТ |

5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, что препятствует реметилированию гомоцистеина и, как следствие, ведет к гипергомоцистеинемии. Полагают, что эта мутация может иметь значение только у людей с приобретенной фолатной недостаточностью [39].

Гомоцистеин – аминокислота, образующаяся при катаболизме метионина [40]. Гипергомоцистеинемия, т. е. повышение концентрации гомоцистеина более 15 мкмоль/л [41], встречается в популяции с частотой 5–10% [42] и классифицируется как слабая (15–30 мкмоль/л), умеренная (30–100 мкмоль/л) и выраженная (>100 мкмоль/л). Оказалось, что гомоцистеин влияет на атерогенез и тромбогенез [40]. В дальнейшем была показана роль гипергомоцистеинемии в развитии связанных с атеросклерозом заболеваний сердечно-сосудистой системы [41, 43]. Работы последних лет подтвердили, что повышение уровня гомоцистеина является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, поскольку не связано с гиперлипидемией, артериальной гипертензией, диабетом и курением [44–46]. Поэтому высокий уровень гомоцистеина, обнаруживаемый у большинства больных РА, по крайней мере частично может быть связан с ростом сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании [47, 48]. Он оказывает отрицательное влияние на эндотелий сосудов, окисление липидов и гемостаз [49]. В большинстве работ, посвященных изучению влияния лечения МТ на уровень гомоцистеина, установлено, что он существенно повышается в период применения препарата, однако в целом этот эффект был обратим при назначе-

нии ФК [50–52]. В специальном исследовании, проведенном у 11 больных РА, с определением уровня гомоцистеина через 1, 2, 4, 8, 12 и 48 ч после подкожного применения МТ в средней дозе 30 (25–40) мг/нед была сделана попытка определить дозовый режим применения ФК [53, 54]. Установлено, что предпочтительнее ежедневное назначение ФК (кроме дня приема МТ) или всей недельной дозы спустя 12 ч после его применения. Другие исследователи полагают, что 5 мг ФК следует назначать на следующее утро после применения МТ всем больным РА, что способствует значительному уменьшению числа НР, связанных с механизмом действия препарата, включая снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанного с гиперцистеинемией, без влияния на его лечебное действие [55].

Ряд сообщений наводит на мысль о том, что фолаты обладают канцерогенным эффектом. В специальном метаанализе рассмотрены случаи рака, описанные в шести ранее опубликованных больших проспективных исследованиях применения ФК у мужчин и женщин. В группах больных, получавших ФК, случаи рака наблюдались чаще, чем у тех, кто его не получал (относительный риск 1,21; 95% доверительный интервал 1,05–1,39) [56]. Поэтому при назначении ФК следует учитывать и эти данные.

Таким образом, согласно современным представлениям, для профилактики фолатной недостаточности ФК следует назначать через сутки после приема МТ в течение всего периода лечения, перорально один раз в неделю в дозе не менее 5 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
2. Tugwell P., Bennett K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987;107:358–66.
3. Felson D., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two meta-analyses. *Arthr Rheum* 1990;33:1449–61.
4. 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 meta-analysis of published clinical trials. *Arthr Rheum* 1992;35:1117–25.
5. Cronstein B.N. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthr Rheum* 1996;39:1951–60.
6. Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1990;33:9–18.
7. Alarcon G.S., Tracy I.C., Blackburn W.D. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthr Rheum* 1989;32:671–6.
8. Ortiz Z., Shea B., Suarez-Almazor M.E. et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998;25:36–43.
9. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthr Rheum* 1996;39:723–31.
10. National Guidelines for the Monitoring of Second Line Drugs. London: British Society for Rheumatology, 2000.
11. Canhao H., Santos M.J., Costa L. et al. Portuguese recommendations for the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2009;34:78–95.
12. Diaz-Borjon A. Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Drugs Aging* 2009;26:273–93.
13. Pavy S., Constantin A., Pham T. et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:388–95.
14. Endresen G.K., Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 2001;30:129–34.
15. Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833–41.
16. Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. 5 mg or 50 mg/week of folic acid supplementation does not alter the efficacy of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients [abstract]. *Arthr Rheum* 1992;35(Suppl 5):18.
17. Van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J. et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2001;44:1515–24.
18. Whittle S.L., Hughes R.A. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:267–71.
19. Strand V., Cohen C., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542–50.
20. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655–65.

21. Schiff M.H. Leflunomide versus methotrexate: a comparison of the European and American experience. *Scand J Rheumatol* 1999;112(Suppl):31–5.
22. Strand V., Alto P., Morgan S.L. et al. Folic acid supplementation and methotrexate efficacy: comment on articles by Schiff, Emery et al, and others. *Arthr Rheum* 2000;43:2615–6.
23. Griffith S.M., Fisher J., Clarke S. et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology* 2000;39:1102–9.
24. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. М.: ООО «РЛС», 2004; 544 с.
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Метотрексат-ЭБЕВЕ (methotrexate-ebewe). Регистрационный номер: П № 015225/01, П № 015225/02, П № 015225/03. ЕБЕВЕ Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG A-4866 Unterach, Austria.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Метотрексат(Methotrexate), регистрационный номер Р № 000970/01, ОАО «Валента Фармацевтика».
27. Ревматические болезни: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997; 520 с.
28. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. Под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.И. Мазурова. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ФОЛИАНТ, 2005; 520 с.
29. Вест С.Дж. Секреты ревматологии: Пер с англ. М.–СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, 1999; 768 с.
30. Cush J.J. Rheumatoid arthritis. *Clin Simp* 1999;51:2–40.
31. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 209 с.
32. Haagsma C.J., Blom H.J., van Riel P.L. et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:79–84.
33. Andersen L.S., Hansen E.L., Knudsen J.B. et al. Prospectively measured red cell folate levels in methotrexate treated patients with rheumatoid arthritis: relation to withdrawal and side effects. *J Rheumatol* 1997;24:830–7.
34. Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:658–65.
35. Rubenoff R., Dellapria P., Nadeau M.R. et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1997;40:718–22.
36. Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042–50.
37. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 1995;10:111–3.
38. Engbersen A.M.T., Franken D.G., Boers G.H.J. et al. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:142–50.
39. Rosen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* 1997;78:523–6.
40. Butz L.W., Du Vigneaud V. The formation of a homologue of cysteine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932;99:135–42.
41. Mudd S.H., Finkelstein J.D., Refsum H. et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1704–6.
42. Rubenoff R., Dellapria P., Nadeau M. R. et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1997;40:718–22.
43. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the the patogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111–28.
44. Nygaard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230–7.
45. Shiroky J.B., Neville C., Esdaile J.M. et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis: results of a multicenter randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 1993;36:795–803.
46. Шершава В.С., Шершава Н.В. Современные научные представления о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам 15-го Всемирного Конгресса по кардиологии, состоявшегося 5–9 мая 2002 г. в г. Сиднее, Австралия). *Кардиоваск тер профилактик* 2003;2:111–7.
47. Graham I., Daly L., Refsum H. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775–81.
48. Mangioni A.A., Jackson S.H.D. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112:556–65.
49. Landewe R.B., van den Borne B.E., Beedveld F.C., Dijkmans B.A. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355:1616–7.
50. Erb N., Kitas G.D. Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:715–6.
51. Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149–55.
52. Morgan S.L., Baggott J.E., Lee J.Y., Alarcon G.S. Folic acid supplementation prevent deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998;25:441–6.
53. Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol* 2001;30:305–7.
54. Hoekstra M., Haagsma C.J., Doelman C.J.A., van de Laar M.A.F.J. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64:141–3.
55. Whittle S.L., Hughes R.A. Folate supplementation and methotrexate treatment rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004;43:267–71.
56. Baggott J.E., Oster R.A., Tamura T. Meta-analysis of cancer risk in folic acid supplementation trials. *Cancer Epidemiol* 2012;36:78–81.