Метотрексат в лечении ревматических заболеваний

М.З. Каневская, С.В. Гурская

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 20 ДЗ г. Москвы»

Представлен обзор литературы, посвященной применению метотрексата (МТ) при ревматоидном артрите (РА) и других ревматических заболеваниях. Оценены эффективность и переносимость МТ, определяющие возможность рассматривать его в качестве «золотого стандарта» в лечении РА. Рассмотрены основные побочные реакции МТ, которые представлены в литературе и которые мы наблюдали в течение 28 лет применения МТ в терапии РА.

Ключевые слова: ревматические заболевания; ревматоидный артрит; метотрексат.

Контакты: Марина Зиновьевна Каневская kanevskaya@mail.ru

Для ссылки: Каневская МЗ, Гурская СВ. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2013;(4):47–53.

Methotrexate in the treatment of rheumatic disease

M.Z. Kanevskaya, S.V. Gurskaya

Hospital Therapy Department One, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; City Clinical Hospital Twenty, Moscow Health Department

The paper reviews the literature on the use of methotrexate (MT) in rheumatoid arthritis (RA) and other rheumatic diseases. The efficacy and tolerability of MT are evaluated. The findings permit its consideration as the gold standard treatment for RA. The main adverse reactions of MT, which are given in the literature and have been observed by us for 28 years of its use in patients with RA, are described.

Key words: rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; methotrexate.

Contact: Marina Zinovyevna Kanevskaya kanevskaya@mail.ru

For reference: Kanevskaya MZ, Gurskaya SV. Methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):47–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2438>

Ревматические заболевания представляют собой состояния воспалительной природы, в лечении которых используются многочисленные препараты с различной химической структурой, фармакологическими свойствами, способные подавлять развитие воспаления [1].

Среди современных лекарственных средств, применяемых для лечения ревматоидного артрита (РА) и других ревматических заболеваний, особое место занимает метотрексат (МТ) [2–5].

В начале 80-х годов прошлого века было проведено несколько клинических испытаний эффективности МТ в дозе 7,5–15 мг/нед, а позднее – в сроки до 26 нед в дозе 7,5–25 мг/нед у больных РА. Оценивали клиническую эффективность препарата и ее зависимость от дозы. До начала 90-х годов МТ рассматривали как препарат резерва, лечение которым начинали при неэффективности других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

В настоящее время МТ получил статус «золотого стандарта» среди БПВП, используемых для лечения РА [6, 7]. По предварительным оценкам, только для лечения РА МТ используют более 0,5 млн пациентов, что превосходит число пациентов, принимающих все новые генно-инженерные биологические препараты вместе взятые. Уникальное место МТ в лечении РА определяется многими обстоятельствами. Эффективность МТ подтверждена в большом числе открытых кон-

тролируемых исследований и наблюдений [8–11]. Было показано, что при лечении МТ эффективность сохраняется дольше, а токсичность менее выражена, чем при использовании других БПВП. По данным исследований с участием более 1000 пациентов, лечение в течение 5 лет продолжается более чем у половины пациентов, получающих МТ, и только у 20% принимающих другие БПВП, включая соли золота, пеницилламин, гидроксихлорохин и азатиоприн [12, 13].

В нашей клинике МТ для лечения больных РА, в том числе его ранних вариантов, используется с 1984 г., максимальная длительность непрерывной терапии составляет 28 лет (в среднем – 14,8 года). При этом 70% пациентов принимают МТ более 5 лет и 55% – более 10 лет. По данным австралийских ревматологов, 75,4% больных используют МТ более 6 лет [14] и 53% – более 12 лет [15].

Предварительные результаты свидетельствуют о фармакоэкономических преимуществах МТ перед другими БПВП [16]. Кроме того, недавно получены данные о более низкой летальности при длительной терапии МТ по сравнению с другими БПВП [17, 18].

Уникальное место МТ в лечении РА определяется тем, что в настоящее время он является одним из самых эффективных стандартных БПВП и может назначаться в любой стадии РА. МТ отличается самой высокой длительностью непрерывного применения и простым дозированием. Для терапии МТ

характерны хорошо известные и контролируемые токсические реакции, а также относительно низкая стоимость.

Механизм действия

В основе механизма действия МТ лежат его антифоллатные свойства [19–21]. Противовоспалительная активность относительно низких доз МТ (10–20 мг/нед) в отличие от сверхвысоких доз (100–1000 мг/м²) реализуется за счет активности метаболитов, способных индуцировать образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора аденозина. К аденозин-зависимым эффектам МТ относят снижение синтеза провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 6, 8, 10, рИЛ2, фактора некроза опухоли (ФНО), а также подавление пролиферации эндотелиальных клеток, роста синовиальных фибробластов, прилипания лейкоцитов к эндотелию и их миграции через посткапиллярные вены в зону воспаления [20, 21]. Эти данные позволяют рассматривать МТ, назначаемый для лечения ревматических заболеваний, не как антипролиферативный (иммуносупрессивный), а как противовоспалительный препарат, что подтверждается клинической практикой. При этом механизм действия МТ определяется стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления. Кроме того, МТ усиливает экспрессию противовоспалительных цитокинов ИЛ4, ИЛ10 [22, 23]. А.Н. Gerards и соавт. [24] обнаружили, что МТ в низких дозах ингибирует синтез Т-зависимых цитокинов (ИЛ4, ИЛ13, интерферона γ , ФНО α и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, но не ИЛ8). Таким образом, МТ обладает очевидной иммуномодулирующей активностью, подавляя синтез провоспалительных и стимулируя синтез противовоспалительных цитокинов.

Фармакологические свойства

При приеме внутрь МТ абсорбируется за счет активного транспорта, затем поступает в печень через воротную вену. После приема МТ в дозе 10–25 мг абсорбция препарата колеблется от 25 до 100% (в среднем 60–70%), а биодоступность варьирует от 28 до 94%. Различия в биодоступности МТ при приеме внутрь, вероятно, являются одной из причин, лимитирующих эффективность лечения.

Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2–4 ч. Хотя прием МТ с пищей замедляет достижение пиковой концентрации, его абсорбция и биодоступность не меняются [25, 26], поэтому препарат можно принимать с пищей.

МТ связывается с альбумином, экскретируется преимущественно почками (80%) за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции и в меньшей степени – билиарной системой (10–30%). Время 50% снижения концентрации препарата в крови колеблется от 2 до 6 ч [1]. Развитие почечной недостаточности приводит к замедлению экскреции препарата и увеличивает его токсичность [27]. При снижении клиренса креатинина до <50 мл/мин следует уменьшить дозу МТ в 2 раза.

Метаболиты МТ обнаруживаются внутриклеточно в течение ≥ 7 дней после однократного применения, что определяет частоту приема препарата 1 раз в неделю (как правило, за 1 прием). МТ интенсивно накапливается в синовиальной ткани [28], но не оказывает токсического влияния на хондроциты.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, развивающиеся на фоне лечения МТ, могут быть условно разделены на три основные группы [29]:

1) эффекты, связанные с дефицитом фоллатов (стоматит, супрессия кроветворения), поддаются коррекции при назначении фолиевой или фолиниевой кислот и отмене МТ (временной или постоянной). Применение МТ без назначения фолиевой кислоты в дозе 5 мг/нед через 24 ч после приема МТ недопустимо;

2) «идиосинкразические» или аллергические реакции (пневмонит), которые иногда купируются при прерывании лечения. Предвестниками таких реакций можно считать появление немотивированного сухого кашля при быстром изменении температуры окружающей среды, например при выходе на улицу, или, наоборот, одышку;

3) реакции, связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов (поражение печени).

По данным метаанализа плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), частота побочных реакций на фоне лечения МТ составила 22%, а у пациентов, получавших плацебо, – 7% [30, 31]. Это результаты краткосрочных исследований. По нашим данным, при длительном приеме МТ у 158 больных побочные реакции зарегистрированы в 38% случаев, однако причиной отмены терапии они стали у 18% больных.

Желудочно-кишечный тракт

Тошнота и рвота обычно появляются через 1–8 дней после приема МТ и длятся 1–3 дня [31], но могут возникнуть в любой срок лечения. Необходима временная отмена препарата и переход на парентеральный путь введения. При слабовыраженной тошноте в день приема МТ и на следующий день целесообразно назначать мотилиум. Установлено, что развитие гастроэнтерологических осложнений при приеме МТ связано с накоплением его полиглутаминированных метаболитов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). МТ может замедлять рубцевание язв желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Язвенное поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ является относительным противопоказанием для назначения МТ. В то же время МТ – самый распространенный и доступный препарат для лечения РА, поэтому выявление язвенного поражения слизистой оболочки указывает, по нашему мнению, лишь на необходимость целенаправленного и тщательного противоязвенного лечения, а не на исключение МТ из терапии. В последующем пациенты многие годы успешно лечатся МТ без рецидива острых язв желудка, тем более что при эффективности МТ удается отменить НПВП и уменьшается или исчезает такой источник стрессовых язв, как боль.

Печень

Наиболее частое побочное явление на фоне терапии МТ – транзиторное увеличение уровня аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Как правило, концентрация аминотрансфераз достигает максимума через 4–5 дней после приема препарата и сохраняется в течение 1–2 нед. Двукратное повышение уровня аминотрансфераз не является основанием для отмены МТ, тогда как более существенное увеличение свидетельствует о необходимости снижения дозы или прерыва-

ния лечения [32]. Мы считаем, что прервать лечение следует в том случае, если уровень аминотрансфераз превышает 1,5–2 нормы. При большем увеличении, помимо отмены МТ, мы назначаем гепатопротекторы (чаще гептрал). После нормализации уровня аминотрансфераз терапия МТ возобновляется в меньшей дозе, в последующем дозу можно увеличить или оставить без изменения. В случае переносимости доз, не адекватных задачам лечения РА, МТ отменяют.

Данные, касающиеся вероятности развития фиброза и цирроза печени на фоне лечения МТ, противоречивы. Имеются сообщения о том, что поражения печени на фоне лечения МТ чаще наблюдаются у больных псориазом, а не РА [33–35]. Изменения при морфологическом исследовании обнаруживают у 3–11% больных, получающих МТ более 2 лет, но цирроз печени развивается очень редко (примерно у 1 на 1000 больных РА) [36–38]. Следует иметь в виду, что у больных РА обнаруживают признаки фиброза печени и в отсутствие терапии МТ, хотя и менее выраженные. Многолетние наблюдения за больными, длительно (более 20 лет) принимающими МТ, позволили исключить необходимость биопсии печени для контроля безопасности терапии. Считается достаточным регулярный контроль уровня аминотрансфераз в качестве раннего и надежного маркера поражения печени.

В этой связи принципиальное значение имеют полный отказ больных от алкоголя и наличие алкогольного анамнеза до развития РА и/или назначения МТ. Поражение печени, по данным анализа [35], связано с кумулятивным эффектом МТ и прогрессирует почти у трети больных, но в 2,5–3 раза более значимо при приеме алкоголя в дозе 100 мл/нед. Страдающие псориазом и псориатическим артритом чаще имеют более серьезное поражение печени и более высокий уровень прогрессирования гепатопатии, чем больные РА.

К факторам риска поражения печени на фоне лечения МТ относятся потребление алкоголя [37], отсутствие приема фолиевой кислоты [39], общая доза МТ и длительность терапии [40], наличие сахарного диабета [38], ожирение [37, 38], пожилой возраст и гиперлипидемия [40, 41]. Ожирение, диабет и гиперлипидемия – факторы риска неалкогольного стеатоза, который в свою очередь повышает вероятность поражения печени у больных, получающих МТ [42].

У пациентов с РА, получающих МТ, контроль уровня аминотрансфераз должен проводиться не реже 1 раза в 3 мес. Ежегодно мы стремимся, помимо биохимического исследования, выполнять сканирование печени. Такой контроль позволяет своевременно выявить прогностически неблагоприятные признаки поражения печени и скорректировать терапию. У 2 наших больных через 1 год после начала лечения МТ в дозе 15 мг/нед было выявлено повышенное накопление радиофармпрепаратов (РФП) в селезенке без увеличения уровня аминотрансфераз в сыворотке. МТ был отменен, в последующем терапию РА проводили в одном случае тауредоном (достигнута ремиссия), в другом – лейкораном (также достигнута ремиссия). При повторном прицельном опросе выяснилось, что больные употребляли алкоголь в дозах, не превышавших условно допустимые.

Серьезной проблемой является также назначение МТ при наличии носительства вирусов гепатита В и/или С. Определение маркеров гепатита В и С включено в стандарты обследования больных до назначения МТ. Однако при выявлении HBsAg или анти-НСV дальнейшие исследования для определения вирусемии и ее выраженности, как прави-

ло, не проводятся. По-видимому, неполное обследование, а также отсутствие длительных наблюдений нередко являются причинами спокойного отношения к назначению МТ таким пациентам. Мы наблюдали больных, у которых МТ включали в терапию, зная о наличии маркеров вирусного гепатита. МТ не отменяли даже при появлении гиперферментемии. При дальнейшем обследовании пациентов (уже в нашей клинике) выявлялась вирусемия умеренной степени, МТ отменяли. Проводили терапию гепатопротекторами, а при дальнейшем лечении РА гепатотоксичные препараты не применяли. Ни в одном случае не развился цирроз печени, что соответствует данным литературы [43], однако наблюдение за этими больными длилось менее 5 лет. Кроме того, следует иметь в виду, что после выявления признаков цитолиза терапия РА была изменена.

Система кроветворения

Изменения гематологических показателей на фоне терапии МТ наблюдаются относительно редко (не более 1–3% случаев). Описаны случаи лейкопении, тромбоцитопении, мегалобластной анемии, панцитопении [44–46]. Панцитопения является смертельно опасным осложнением терапии [42]. Тяжесть цитопении коррелирует с кумулятивной дозой препарата, наличием почечной недостаточности, гипоальбуминемии, сопутствующей инфекции, дефицитом фолиевой кислоты, сочетанием МТ с другими средствами с антифолатной активностью [45, 47]. Вместе с тем прием фолиевой кислоты не исключает развития панцитопении. Частота случаев перерыва в терапии из-за цитопении не превышает 6%.

Наиболее высокому риску глубокой цитопении подвержены пожилые больные [45, 48]. Нормализация кроветворения после отмены МТ у большинства больных происходит в пределах 2 нед, но в некоторых случаях возникает необходимость в назначении высоких доз фолатов [48] и даже колониестимулирующего фактора [49].

Мы наблюдали развитие агранулоцитоза у пожилой больной, принимавшей МТ в дозе, значительно превышавшей рекомендованную, и у пожилого мужчины в 1-й месяц терапии. В этом случае агранулоцитоз сочетался с множественным прободением дивертикул толстой кишки. Еще у одной больной развилась тяжелая мегалобластная анемия. Пациентка обратилась к гематологу, который провел обследование (стерильная пункция, трепанобиопсия) для верификации причины нарастающей анемии, но не рекомендовал отмену МТ. После обращения больной в клинику с глубокой анемией МТ был отменен. На фоне терапии большими дозами фолиевой кислоты и цианокобаламина симптомы анемии были купированы.

Помимо цитопении, МТ в ряде случаев вызывает лейкоцитоз как лейкомоидную реакцию без развития инфекции. Подобная реакция часто возникает при отсутствии эффекта терапии. Мы наблюдали 4 таких больных, в одном случае число лейкоцитов достигло $23,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Картина крови нормализовалась после отмены МТ.

Инфекционные осложнения на фоне терапии МТ развиваются относительно часто [50, 51]. Это могут быть рецидивирующие, но не тяжелые респираторные заболевания, гнойный бронхит с нарушением эвакуационной функции бронхиального дерева (такое осложнение развилось у 2 наших больных) либо необычайно тяжелые грибковые и ви-

русные инфекции – нокардиоз [52], легочный аспергиллез и токсоплазмоз, герпес [53], криптококкоз [54], пневмоцистная пневмония [55]. Развитие тяжелых инфекций является основанием для отмены МТ.

Вместе с тем, по данным метаанализа [56], длительный прием МТ не ассоциируется с повышением риска инфекционных осложнений.

МТ обладает эмбриотоксичностью и оказывает дозозависимое тератогенное действие. Низкие дозы МТ могут приводить к развитию дефектов у плода, например так называемого аминоптеринового метотрексатного синдрома [57]. У детей, рожденных от матерей, принимавших МТ во время беременности, описаны задержка развития и умственные нарушения [58]. Поскольку даже однократный прием низкой дозы МТ может приводить к развитию дефектов у плода, прием этого препарата противопоказан беременным или женщинам, планирующим беременность. Поскольку МТ длительно задерживается в клетках, перед зачатием рекомендуется период «отмывки» не менее 3–6 мес.

Сердечно-сосудистая система

Важное достоинство МТ, отличающее его от других БПВП, – снижение риска кардиоваскулярных осложнений, являющихся основной причиной преждевременной смерти больных РА [59]. По данным литературы и многочисленных исследований последних лет, у больных РА на фоне лечения МТ наблюдается снижение кардиоваскулярной летальности (до 70%) по сравнению с больными РА, получающими другие БПВП [60–62]. Среди наших больных, длительно принимавших МТ в дозах 10–20 мг/нед, от инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома умерло 6 человек, что действительно составляет всего 3,8% от числа леченых пациентов. Предполагают, что наблюдаемое в клинике благоприятное действие МТ на сердечно-сосудистую систему может быть связано с его фармакологическими эффектами, в частности с усилением образования аденозина. Установлено, что аденозин взаимодействует с аденозиновыми рецепторами макрофагов и активирует ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте холестерина из сосудистой стенки в печень. Было показано, что МТ оказывает прямое антиатерогенное действие и способен выводить холестерин из пенящихся клеток в атеросклеротической бляшке [63].

Однако у многих больных РА в последние годы выявляется гиперхолестеринемия, в том числе на фоне применения МТ в дозе 15–20 мг/нед, что требует назначения статинов.

У пациентов с РА отмечают повышение концентрации гомоцистеина и нарушение его метаболизма независимо от приема МТ [64]. Это скорее всего связано с наличием у таких больных мутации в гене тетрагидрофолатредуктазы. Генные мутации у пациентов не изучали. Гипергомоцистеинемия рассматривается как фактор риска тромбообразования и, следовательно, кардиоваскулярного риска. Отмечено, что у пациентов с псориазом каждое внутримышечное введение 25 мг МТ сопровождается транзиторным (3–7 дней) увеличением концентрации гомоцистеина. На фоне лечения МТ в дозе 7,5 мг/нед у таких больных наблюдается значительное повышение концентрации гомоцистеина.

Все это свидетельствует о необходимости спланированных продолжительных исследований с оценкой всех возможных факторов, определяющих развитие и прогрессирование патологии сердечно-сосудистой системы у больных РА.

Гриппоподобный синдром или постдозовые реакции

Описаны случаи появления через 24 ч после приема МТ болей в суставах и мышцах, общего недомогания, иногда сопровождающихся лихорадкой и продолжающихся от 1 до 4 сут [64]. Эти реакции указывают на необходимость отмены лечения и рассматриваются как вторая по частоте причина после желудочно-кишечных симптомов. У некоторых больных наблюдаются головная боль, нарушение памяти, светобоязнь. К сожалению, на головную боль разной степени выраженности и снижение памяти жалуются многие пациенты. Это еще одна область, требующая изучения и определения подходов к снижению частоты неблагоприятных реакций. Весьма ограниченное в настоящее время количество доступных и эффективных БПВП делает невозможной отмену МТ у многих больных с головной болью и/или жалобами на некоторое снижение памяти. В то же время развитие постдозовой реакции во всех случаях требует отмены МТ.

Ускоренный нодулез

У больных, получающих МТ, описано развитие подкожных узелков, отличающихся от ревматоидных узлов меньшим размером и нетипичной локализацией, но имеющих сходные иммунологические и морфологические признаки [66]. Обычно эти нетипичные узелки локализуются на кистях. Метотрексатовый нодулез может развиваться у больных, серонегативных по ревматоидному фактору (РФ), в период ремиссии РА и чаще на фоне лечения РА, чем других ревматических заболеваний. Имеются данные о том, что назначение гидроксихлорохина в большинстве случаев приводит к регрессу нодулеза [65].

Применение МТ при псориатическом артрите

Для лечения псориатического артрита (ПсА) МТ применяется с 1964 г. По сравнению с другими БПВП переносимость МТ при этом заболевании хорошая, а частота прерывания терапии ниже, чем при назначении циклоспорина А (ЦсА) и солей золота [66–67]. Однако у 10–30% больных возникают побочные эффекты, требующие отмены МТ [67, 68]. Поражение печени развивается в 3 раза чаще, чем при лечении МТ больных РА [70]. Как и в случае РА, описано развитие пневмонии при использовании МТ в терапии ПсА [69].

МТ давно применяется для терапии тяжелых форм псориаза и ПсА [67, 68]. В настоящее время доза МТ при ПсА составляет 20–30 мг/нед, поддерживающая доза – 10–15 мг/нед. Продемонстрированы положительное влияние МТ на проявления суставного синдрома и псориаза, в том числе у больных, рефрактерных к другим БПВП [70], а также лучшая переносимость МТ по сравнению с гидроксихлорохином, препаратами золота [15] и ЦсА. В.В. Бадокин [67] считает показаниями для назначения МТ при псориазе и ПсА:

- наличие злокачественной формы ПсА;
- быстро прогрессирующее течение заболевания;
- высокую лабораторную активность;
- развитие тяжелых кожных вариантов псориаза (экссудативного, пустулезного, эритродермического), выраженных дистрофических нарушений;
- развитие упорного диффузного гломерулонефрита;
- низкую эффективность или плохую переносимость НПВП и глюкокортикоидов (ГК), а также неэффективность других БПВП.

Болезнь Стилла у взрослых

Получены положительные результаты применения МТ в дозе до 20 мг/нед: улучшение и развитие ремиссии заболевания, существенное снижение дозы ГК, положительная динамика лабораторных показателей [71, 72]. МТ назначают больным с рефрактерной формой заболевания. Мы назначали МТ 2 из 35 больных с тяжелой и рецидивирующей формой болезни Стилла в дозе 15 мг/нед, отмечены хорошая переносимость и выраженный положительный эффект

Дерматомиозит/полимиозит

Эффективность МТ в терапии этих заболеваний не зависит от способа введения (перорально или внутривенно) и составляет 50–75%. МТ используется в сочетании с ГК. Терапию начинают с небольшой дозы (7,5–10 мг/нед), которую повышают до 25–30 мг/нед. При плохой переносимости перорального МТ назначают внутривенный способ введения. Другие способы (подкожный, внутримышечный) в этих случаях недопустимы. Дозу МТ снижают постепенно под тщательным контролем клинических проявлений и уровня КФК. Существует две схемы отмены МТ: снижение по 1/4 еженедельной дозы или увеличение интервалов между приемами препарата (сначала до 2 нед, затем до 4 нед). МТ вызывает более быстрое по сравнению с азатиоприном развитие стероид-сберегающего эффекта. При рефрактерном миозите возможно применение МТ в комбинации с азатиоприном [73].

Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит

У больных пожилого возраста, страдающих этими заболеваниями, в лечении которых используются ГК, назначение МТ в дозах 10–12,5 мг/нед в ряде исследований рассматривалось как возможность реализации стероид-сберегающего эффекта [74] либо более быстрого снижения дозы ГК и поддержания ремиссии [75].

Подкожное применение МТ

В клинической практике МТ чаще всего используется перорально, однако в последнее время наблюдается тенденция к более широкому подкожному введению препарата, особенно в дозах ≥ 20 мг/нед. Теоретическим обоснованием подкожного применения МТ является широкая вариативность его биодоступности при пероральном приеме (20–80%), тогда как биодоступность подкожно вводимого МТ значительно выше и более стабильна [61]. По данным ряда авторов [76–77], перевод пациентов с парентерального на пероральный прием МТ приводил к нарастанию клинической активности РА в 49–71% случаев и развитию нежелательных побочных эффектов (тошнота, повышение уровня аминотрансфераз). При возобновлении парентерального

введения МТ у большинства пациентов отмечалась нормализация подобных нарушений. R.K. Moitra и соавт. [78] проанализировали результаты парентерального применения МТ у 102 больных, принимавших его ранее внутрь в течение 3–135 мес, и отметили повышение клинического эффекта и снижение СОЭ примерно у половины больных.

В 2010 г. в России появился МТ в предзаполненных шприцах для подкожного введения (Методжект®), что открыло новые возможности для оптимизации терапии РА [61, 79]. В нашей клинике МТ в лекарственной форме для подкожного введения был назначен 15 больным. У 5 из них терапию начали с Методжекта® в дозе 10 мг/нед и далее 15–20 мг/нед, а у остальных пероральную форму МТ заменили Методжектом® из-за появления симптомов желудочной диспепсии (у 3 больных) и недостаточного эффекта пероральной формы в дозе 15–20 мг/нед. Переносимость препарата у всех больных была хорошей, и хотя симптомы диспептического синдрома полностью не исчезли, во всех случаях их острота уменьшилась, что позволило продолжить терапию МТ. У 4 из 7 больных нам удалось добиться улучшения в виде снижения лабораторной активности и уменьшения проявлений суставного синдрома через 4–6 мес лечения. СОЭ снизилась в среднем до $32 \pm 8,2$ мм/ч, уровень СРБ – до $8,6 \pm 2,1$, а индекс DAS28 составил $3,8 \pm 0,7$. Улучшилась функциональная активность пациентов.

Заключение

С позиций доказательной медицины МТ является БПВП, который может применяться при различных вариантах и продолжительности РА, у пациентов с недифференцированным артритом, при раннем РА для индукции ремиссии, при различных ревматических заболеваниях [59, 61–80]. Достаточно высокая эффективность препарата, возможность коррекции доз и низкая частота реакций непереносимости позволяют проводить терапию МТ непрерывно на протяжении многих лет [56]. Доза МТ должна быть индивидуализирована, а терапия ориентирована на подавление активности и прогрессирования заболевания. Лечение следует начинать с дозы 10 мг/нед, повышая ее до 15–25 мг/нед в зависимости от реализации поставленных задач и переносимости. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска развития тяжелых побочных реакций, в том числе употребление алкоголя. Лечение МТ следует прервать по крайней мере за 3 мес до планируемой беременности. Применение МТ может быть продолжено без риска развития осложнений в периоперационном периоде при протезировании суставов. Успех и безопасность терапии МТ, как и при использовании других БПВП, зависят от партнерства врача и пациента.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕН, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. ЕЛ. Насонова, ВА. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EN, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyy artrit. V kn.: Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Nasonov EL, Nasonova VA, editors.

Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Smolen JS, Lamdeve R, Breedfeld FC et al. EULAR recommendations of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
3. Rasker JJ, Cosh JA. The natural history

of rheumatoid arthritis: A fifteen year follow-up study. The prognostic significance of features noted in the first year. Clin Rheumatol. 1984;3(1):11–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2FBF02715690>.
4. Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1985;12: 245–52.
5. Ward JR. Historical perspective on the

- use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1985;12 (Suppl 12):3–6.
6. Pincus T, Yazici Y, Sokka T et al. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 (5 Suppl 31):S179–85.
7. Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(5 Suppl 35):S83–94.
8. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum.* 1992;35(2):138–45.
9. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 1994;37(10):1492–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780371013>.
10. Kremer JM. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: Follow-up after a mean 13,3 years. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):984–5.
11. Maravi M, Bologna C, Daures JP et al. Radiologic progression in early rheumatoid arthritis treated with methotrexate: A prospective open long-term study of 191 cases. *J Rheumatol.* 1999;26(2):2622–267.
12. Wolfe F, Hawley DJ, Athey MA. Termination of slow acting anti-rheumatic therapy in rheumatoid arthritis: A 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol.* 1990;17(8):994–1002.
13. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second-line drugs and prednisolone. *J Rheumatol.* 1992;19(12):1885–94.
14. Buchbinder R, Hall S, Sambrook PN et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol.* 1993;20(4):639–44.
15. Wluka A, Buchbinder R, Mylvagan MA et al. Long-term methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow-up of of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol.* 2000;27(8):1864–71.
16. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(6):1156–65.
17. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):14–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780371013>
18. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis. A prospective study. *Lancet.* 2002;359(9313):1173–7.
19. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1370–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.20278>.
20. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory disease. *Arthritis Res.* 2002;4(4):266–73. Epub 2002 Mar 19.
21. Cronstein BN. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacology Rev.* 2005;57(2):163–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124%2Fpr.57.2.3>.
22. Miosses P, Briolier J, Dechanet J et al. Inhibition of the production of proinflammatory cytokines and immunoglobulins by interleukin-4 in an ex vivo model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(8):874–83.
23. Seitz M, Zwiker M, Wider B. Enhanced in vitro induced production of interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to methotrexate treatment. *J Rheumatol.* 2001;28(3):496–501.
24. Gerards AH, de Lathouter S, de Groot ER et al. Inhibition of cytokine production by methotrexate. *Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis.* *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(10):1189–96. Epub 2003 May 30.
25. Oguey D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichner J. Effect of folic acid on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):611–4.
26. Kozlovski G, de Vito JM, Kisicki JC et al. The effect of food on the absorption of methotrexate sodium tablets in healthy volunteers. *Arthritis Rheum.* 1992;35:761–4.
27. Combe B, Kinowski JM, Bologna C et al. Effects of renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;40 (Suppl):S94.
28. Bologna C, Endo L, Anaya JM et al. Methotrexate concentration in synovial membrane and trabecular and cortical bone in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1994;37(12):1770–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780371210>.
29. Practical prescribing guidelines in rheumatoid arthritis. Capel H, Madhok R, McInnes IB, editors. London & New York: Martin Dunitz; 2003. 214 p.
30. Alarcon GC, Tracy IC, Blackburn WD. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxic effects as the major factor in limiting longterm treatment. *Arthritis Rheum.* 1989;32(6):671–6.
31. Fehlauer CS, Carson CW, Cannon GW. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 2-year retrospective follow up study. *J Rheumatol.* 1989;16(3):307–12.
32. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. Москва, 2009. 196 с. [Nasonov EL. Metotrexat. Perspektivy primeneniya v revmatologii. Moskva, 2009. 196 s.]
33. Kremer JM, Lee RG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. *Arthritis Rheum.* 1989;32(2):121–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780320202>.
34. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(5):273–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.55.5.273>.
35. White-O’Keefe QE, Fye KH, Sack CD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90(6):711–6.
36. Philips CA, Cera PJ, Mangan TF et al. Clinical liver disease in patients with RA taking methotrexate. *J Rheumatol.* 1992;19(2):229–33.
37. Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. *Arthritis Rheum.* 1989;32(2):121–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780320202>.
38. Shergy WJ, Polisson RP, Cadwell DS et al. Methotrexate associated hepatotoxicity: Retrospective analysis of 210 patients with RA. *Am J Med.* 1988;85(6):771–7.
39. Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis Rheum.* 1986;29(7):832–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780290703>.
40. Walker AM, Funch D, Dreyer NA et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36(3):329–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780360307>.
41. Kent PD, Luthra HS, Michet CJ. Risk factor for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results on patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1727–31.
42. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of alcoholic steatosis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(12):1395–401.
43. Kujawska A, Clements M, Wise CM, Roberts WN. Hepatitis C and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2003;49(6):843–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.11451>.
44. Al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJ. Pancytopenia associated with low-dose methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 1993;20(7):1121–5.
45. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(2):272–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780390214>.

46. Lim AY, Gafney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(8):1051–5. Epub 2005 May 18.
47. Schwab UM, Moller JE, Zurborn KH et al. Increased incidence of methotrexate associated severe cytopenia in elderly patients. *Arthritis Rheum*. 1997;40 (Suppl):S54.
48. Duckley LM, Vacek PM, Cooper SM. Administration of folic acid after low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17(9):1158–61.
49. Tanaka Y, Shiozava K, Nishbayashi Y, Imura S. Methotrexate-induced early onset pancytopenia in rheumatoid arthritis: drug allergy? Idiosyncrasy? *J Rheumatol*. 1992;19(8):1320–1.
50. Singh G, Fries JF, Williams CA et al. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;18(2):243–52.
51. Van der Veen MJ, van der Heijde A, Kruize AA et al. Infections rate and use of antibiotics drugs in rheumatoid arthritis treated methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(4):224–8.
52. Gruberg L, Thaler M, Rozenman J et al. Nocardia asteroides infection complicating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(3):459–61.
53. Antonelli MS, Moreland LW, Briel JE. Herpes zoster in patients with RA treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med*. 1991;90(3):295–8.
54. Altz-Smith M, Kendal LG Jr, Stamm AM. Cryptococcus associated with low-dose methotrexate for arthritis. *Am J Med*. 1987;83(1):179–81.
55. Leff RL, Case JP, McKenzie R. Rheumatoid arthritis, methotrexate therapy and pneumocystic pneumonia. *Ann Int Med*. 1990;112(9):716.
56. Bogas M, Machado P, Mourao AF et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systemic literature review. *Clin Rheumatol*. 2010;29(6):629–35.
57. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P et al. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM*. 1999;92(10):551–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/2F92.1.0.551>.
58. Buckley LM, Bullaboy CA, Leochtman L et al. Multiple congenital abnormalities associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum*. 1997;43:201–15.
59. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–7. DOI: [doi: 10.1002/art.24092](http://dx.doi.org/10.1002/art.24092).
60. Choi HK, Herman MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736%2802%2908213-2>.
61. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2012;2 (приложение 1):1–24. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotreksata. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;2 (prilozhenie 1):1–24.]
62. Weslake SL, Imamura F, Wyler von Ballmoos M et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295–307. DOI: [10.1093/rheumatology/kep366](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep366). Epub 2009 Nov 27.
63. Halla JT, Hardin JG. Under-recognized post-dosing reactions to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21(7):1224–6.
64. 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(5):305–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080%2F030097401753180408>.
65. Patatanian E, Thompson DF. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1157–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592%2Fpcco.22.13.1157.33525>.
66. Marguerie L, Flipo RM, Grardel B et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2002;69(3):275–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS1297-319X%2802%2900396-2>.
67. Бадюкин ВВ. Эффективность и переносимость метотрексата при псориатическом артрите. *Фарматека*. 2012;19(252):45–51. [Badokin VV. Effektivnost' i perenosimost' metotreksata pri psoriaticheskom artrite. *Farmateka*. 2012;19(252):45–51.]
68. Abu-Shacra M, Gladman DD, Thorne JC et al. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol*. 1995;22(2):241–5.
69. Salaffi F, Mangenelli P, Carotti M et al. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 1997;16(3):296–304. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2FBF02238967>.
70. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991;90:711–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2F0002-9343%2891%2990667-M>.
71. Aydintung AO, D'Cruz D, Cervera R et al. Low-dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):431–5.
72. Kraus A, Alarcon-Segovia D. Fever in adult onset Still's disease. Response to methotrexate. *J Rheumatol*. 1991;18(6):918–20.
73. Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):492–7.
74. Van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Francfort C et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(4):218–23.
75. Jover JA, Hernandez-Garnandez-Garcia C, Morado IC et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisolon: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;143:493–500.
76. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:645–8.
77. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL 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(12):2540–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899%2Fjrheum.110481>.
78. Moitra RK, Leginham JM, Hull RG et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):256–7. Epub 2005 Jan 5.
79. Муравьев ЮВ, Денисов ЛН, Алексеева ЛИ и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;5:58–61. [Murav'ev YuV, Denisov LN, Alekseeva LI i dr. Otkrytoe kontroliruemoe randomizirovannoe 24-nedel'noe sravnitel'noe issledovanie in "ektsionnoy i tabletirovannoy lekarstvennykh form metotreksata pri revmatoidnom artrite. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;5:58–61.]
80. Bosello S, Fedele AL, Peluso G et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1292–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2010.142729>.