

Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита

Т.В. Коротаева¹, Е.Л. Насонов¹, В.А. Молочков²

¹ФГБУ «НИИР» РАМН, ²МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

Цель исследования — анализ результатов применения метотрексата (МТ) в лечении псориаза и псориатического артрита (ПсА).

Результаты исследования. Рассмотрены механизм действия МТ, исторические аспекты применения препарата в лечении псориаза и ПсА, данные клинических исследований эффективности и безопасности препарата. Показана высокая частота побочных реакций при проведении терапии МТ, что требует выполнения мероприятий, направленных на профилактику и лечение нежелательных явлений.

Установлено, что МТ часто используется в разных комбинациях, в том числе с другими базисными противовоспалительными препаратами (сульфасалазин), преднизолоном и биологическими препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли. В соответствии с Европейскими рекомендациями S3 по системному лечению псориаза МТ (15–22,5 мг в неделю) следует рекомендовать исходя из результатов рандомизированных клинических исследований и обширного клинического опыта применения этого препарата. С учетом современных представлений показания к иммуносупрессивной терапии при ПсА могут быть расширены — ее следует начинать в ранней стадии заболевания, особенно при тяжелых формах, до появления деструктивных изменений в костно-суставном аппарате.

Заключение. МТ является эффективным лекарственным средством для лечения псориаза и ПсА. Он рекомендован к применению при периферическом артрите средней и тяжелой степени (степень доказательности В) и поражениях кожи (степень доказательности А).

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, метотрексат, фолиевая кислота, базисная терапия, фактор некроза опухоли, безопасность метотрексата.

Контакты: Коротаева Татьяна Викторовна tatianakorotaeva@gmail.com

Use of methotrexate in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

T.V. Korotaeva¹, E.L. Nasonov¹, V.A. Molochkov²

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, ²M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Objective: To analyze the results of using methotrexate (MT) in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA).

Results. The mechanism of action of MT, the historical aspects of its use in the treatment of psoriasis and PsA, and the data of clinical trials of the efficacy and safety of the drug are considered. MT therapy is shown to cause a high rate of adverse reactions, which requires measures to prevent and treat adverse events.

MT has been found to be frequently used in different combinations, including with other disease-modifying antirheumatic drugs (sulfasalazine), prednisolone, and biological agents, such as tumor necrosis factor inhibitors. In accordance with the European S3-guidelines S3 on the systemic treatment of psoriasis, MT (15–22.5 mg weekly) should be recommended from the results of randomized clinical trials and the extensive clinical experience with this drug. In terms of the present-day views, the indications for immunosuppressive therapy for PsA may be expanded - it should be initiated in the early stage of the disease, particularly in its severe forms, until there are destructive changes in the osteoarticular apparatus.

Conclusion. MT is an effective drug to treat psoriasis and PsA. It is recommended for use in moderate and severe peripheral arthritis (Grade B) and skin lesions (Grade A).

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, methotrexate, folic acid, basic therapy, tumor necrosis factor, safety of methotrexate.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva tatianakorotaeva@gmail.com

Псориаз — распространенное хроническое иммуноопосредованное заболевание, поражающее кожу, ногти, слизистые оболочки, которым страдает около 2–3% представителей европеоидной расы. Болезнь может начаться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на вторую и третью декады жизни. У больных значительно повышается риск развития ряда сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология) [1, 2].

Сложность патогенеза заболевания во многом затрудняет выбор терапии. Специалисты полагают, что при на-

значении того или иного препарата следует принимать во внимание его долгосрочную эффективность, возможность развития неблагоприятных явлений, наличие псориатического артрита (ПсА), сопутствующих заболеваний (в первую очередь кардиоваскулярных, гепатита и туберкулеза).

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости ПсА, увеличение числа случаев его тяжелого течения, ведущих к значительному ухудшению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации [3, 4]. Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением

ем и приводит к эрозированию суставных поверхностей, нередко множественному остеолиту, анкилозу суставов, поражению позвоночника и энтезисов, а также к системным нарушениям и разнообразным коморбидным состояниям [5, 6]. Поэтому крайне актуальным представляется своевременное назначение при ПсА лекарственных средств, снижающих вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов. В связи с невозможностью проведения этиотропной терапии ПсА основным направлением лечения является воздействие на процесс воспаления — ключевой патогенетический механизм болезни [7, 8].

Метотрексат (МТ) в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита (РА) благодаря высокой частоте случаев клинического улучшения и хорошей переносимости. Именно противовоспалительный эффект препарата определяет его применение при псориазе и ПсА [9, 10]. МТ отличается наиболее выгодное соотношение эффективности и переносимости по сравнению с другими цитотоксическими препаратами.

Целью работы является анализ результатов применения МТ при лечении псориаза и ПсА.

Механизм действия метотрексата

МТ относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую (птероилглутаминовую) кислоту, которая состоит из птеридиновых групп, связанных с параминобензойной кислотой, соединенной с остатками глутаминовой кислоты. МТ отличается от фолиевой кислоты заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метилового группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [11–13]. Основным механизмом действия МТ определяется антифолатными свойствами препарата [12–14]. В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дигидрофолатредуктазой (ДФФ) с образованием метаболически активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Поступление МТ в клетки опосредуется несколькими транспортными системами, к которым относятся редуцированные фолатные носители и специфические мембранные транспортные белки, рассматриваемые как фолатные рецепторы [15, 16]. Один из фундаментальных фармакологических эффектов высоких доз МТ, лежащих в основе антипролиферативного действия, — инактивация фермента ДФФ, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов.

Не менее важную роль играют и другие механизмы. Установлено, что в клетке в результате процесса полиглутамирования МТ (как и другие фолаты) образует активные метаболиты [17], которые участвуют в реализации биологической активности МТ. Эти метаболиты (в отличие от самого МТ) оказывают ингибиторное действие на так называемые дистальные фолатзависимые ферменты (например, тимидилатсинтазу, трнсаминазу и др.). Поскольку ингибция ДФФ, приводящая к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ (100–1000 мг/м²), предполагается, что противовоспалительная активность низких доз МТ реализуется за счет активно-

сти метаболитов [13, 14], которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора — аденозина, что позволяет рассматривать МТ, по крайней мере, при использовании в низких дозах не как антипролиферативный (иммуносупрессивный), а как противовоспалительный препарат, механизм действия которого определяется стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления.

Другой механизм действия МТ связан с влиянием на синтез полиаминов [18–20] за счет подавления внутриклеточной регенерации метионина из гомоцистеина и ингибирования поступления его в клетки. В свою очередь метионин, регулируя синтез S-аденозилметионина, принимает участие в образовании полиаминов, спермидина и спермина. Полиамины абсолютно необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка [21], а их концентрация существенно увеличивается в опухолевых клетках и лимфоцитах больных РА [22, 23]. У больных РА на фоне лечения МТ наблюдается снижение уровня полиаминов в лимфоцитах, коррелирующее с нормализацией клинических и лабораторных показателей активности суставного воспаления [18].

Установлено, что МТ ингибирует пролиферацию лимфоцитов, продукцию ФНО α , интерлейкинов (ИЛ8 и ИЛ12) и увеличивает секрецию ИЛ6 и ИЛ10 путем воздействия на A2-связывающий рецептор [24]. Эффекты МТ определяются также воздействием на металлопротеазы и уровни их ингибиторов [22]. Полагают, что воздействие на клеточный цикл больших доз МТ является первым звеном активации апоптотической последовательности снижения активности клеток, и этим, по мнению исследователей, объясняется его антипролиферативный эффект. Кроме того, глутаматные производные участвуют в метаболизме пурина и пиримидина, что объясняет долгосрочный антипролиферативный эффект при лечении низкими дозами МТ. Кроме того, действие МТ также опосредовано влиянием на циклооксигеназу и липооксигеназу. Это косвенно способствует противовоспалительному действию препарата [22]. Показано, что биологическая активность МТ зависит от дозы. При применении высоких доз наблюдается блокирование ДФФ, при использовании низких доз МТ его клиническая эффективность в большей степени связана с действием глутаминированных производных. В свою очередь накопление МТ-индуцированных метаболитов в клетке ведет к высвобождению аденозина, который взаимодействует со специфическим аденозиновым рецептором на поверхности нейтрофилов, с чем и связано его существенное противовоспалительное действие. МТ способен влиять на соотношение CD4+/CD8+ Т-клеток. Он ингибирует функцию нейтрофилов, а также подавляет синтез большого спектра цитокинов (ИЛ1, 2, 6, 8, ФНО α). При лечении низкими дозами наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ2) на Th2 (ИЛ10), что сопровождается выраженным противовоспалительным и в меньшей степени иммуномодулирующим действием [22, 25].

Учитывая различия гистопатологической картины синовиальной ткани при ПсА и РА, полагают, что воздействие МТ на состояние синовиальной и клинические проявления артрита, наблюдаемые в исследованиях РА, нельзя полностью экстраполировать на ПсА. Считают, что противовоспалительные механизмы имеют большее значение, чем влияние препарата на метаболизм аденозина, антипроли-

феративные механизмы и ДГФ [22, 25]. Следует отметить, что исследования, посвященные механизмам действия МТ при ПсА, как и при других аутоиммунных состояниях, немногочисленны.

МТ обладает высокой биодоступностью, при этом она выше при парентеральном приеме препарата, чем при пероральном. Из этого следует, что больным с низкой эффективностью перорального приема МТ целесообразно назначать подкожное или внутримышечное его введение. Оба способа парентерального введения обеспечивают существенно лучшую биодоступность в сравнении с приемом внутрь. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован препарат Методжект® – МТ, который выпускается в предварительно заполненных шприцах с разной дозировкой (7,5; 10; 15; 20 и 25 мг), готовых к введению подкожно, внутримышечно или внутривенно. Шприцы с Методжектом® облегчают пациентам проведение повседневных процедур и снимают нагрузку с медперсонала, потому что они безопасны (готовые шприцы), стабильны (не требуют специальных условий хранения) и просты в использовании. Применение парентеральной формы МТ (Методжект®) позволяет увеличить его биодоступность без наращивания дозы, а также положительно влияет на профиль безопасности препарата, что дает возможность длительного (в течение нескольких лет) применения МТ.

Исторические аспекты применения метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита

МТ как препарат для лечения псориаза применяется с 1958 г.; первые методические рекомендации по использованию МТ для лечения псориаза разработаны в 1972 г. Н. Roenigk и соавт., впоследствии они были несколько модифицированы [26]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) после изучения профиля побочных эффектов одобрило МТ к применению при тяжелом резистентном псориазе, ограничивающем функциональные возможности пациента.

В 1964 г. выполнено первое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и переносимости парентерального МТ. Его вводили внутримышечно по 3 инъекции с интервалом 10 дней в нарастающей дозе от 1 до 3 мг/кг (от 50 до 150 мг) у 21 пациента с активным псориазом и ПсА длительностью от 6 мес до 30 лет. С целью оценки общей переносимости до начала основного лечения прибегали к пробной инъекции МТ в дозе 25 мг, которую все пациенты перенесли хорошо. Было показано, что применение МТ уменьшает выраженность и распространенность псориаза кожи, число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов и нормализует уровень СОЭ. Однако в ходе наблюдения 1 пациент погиб в связи с агранулоцитозом [7].

В 1983 г. было проведено ретроспективное изучение использования препарата у 59 пациентов с ПсА [27]. Первоначально почти все больные получали 15 мг МТ еженедельно, и дозу постепенно снижали вплоть до клинического выздоровления. Прием МТ был прекращен 7 пациентами в пределах 1 года из-за побочных реакций. Остальные 52 пациента получали препарат в течение 1–11 лет (в среднем 3 года), у 21 больного отмечено некоторое улучшение, в то время как у 22 – уменьшение воспалительных поражений суставов.

В 1992 г. опубликованы данные исследования, в котором было показано, что у 38 (95%) из 40 больных ПсА, получавших препарат в относительно низкой еженедельной дозе 11,2 мг, наблюдались выраженный клинический ответ и нормализация СОЭ [28]. Эти результаты были подтверждены в другом исследовании, проведенном в 1994 г.: 33 пациента с ПсА принимали МТ в дозе 7,8 мг в неделю (5–15 мг) перорально в течение 6 мес. Частичная ремиссия заболевания и уменьшение поражений кожи отмечены у 94% больных. Только у 2 пациентов отсутствовал выраженный клинический ответ, при этом не было серьезных побочных эффектов [29].

В конце 90-х г. прошлого века был выполнен ряд исследований, в которых были проанализированы результаты применения МТ в комбинированной терапии ПсА. К настоящему времени влияние МТ на основные проявления ПсА продемонстрировано в ряде наблюдательных и рандомизированных клинических исследований. В частности, проводились исследования в широком диапазоне доз – от низких (7,5–15 мг/нед) до высоких – 1–3 мг/кг массы тела [8, 9, 30].

Результаты клинических исследований эффективности метотрексата при псориазе и псориатическом артрите

В 70 и 80-е годы XX в. были опубликованы результаты ряда исследований, посвященных применению МТ при псориазе [31, 32], однако только некоторые из них соответствуют современным требованиям, предъявляемым к клиническим исследованиям. Кроме того, до 1978 г. не использовался индекс PASI, что затрудняет объективную оценку результатов исследований, выполненных в то время [33].

В последние годы эффективность системных препаратов для лечения псориаза оценивалась по доле пациентов, у которых выраженность клинических проявлений псориаза снизилась на 75% от исходного уровня показателя PASI (PASI75). Таким образом, к настоящему времени имеется обширный клинический опыт применения МТ, значительно превышающий объем документальной информации об эффективности препарата, полученной в клинических исследованиях [34].

В 1984 г. было выполнено 12-недельное проспективное, контролируемое исследование, в ходе которого 37 пациентам проводилась пероральная пульс-терапия МТ. Больные принимали препарат в дозе 2,5–5 мг каждые 12 ч по 3 дозы в неделю. Полученный клинический эффект МТ был более выраженным, чем эффект плацебо [35].

Эффективность МТ у больных псориазом оценивали, в частности, в рамках ретроспективного анализа. В 2000 г. U. Haustein и M. Rytter опубликовали результаты 26-летнего ретроспективного исследования, включавшего 157 пациентов, которые получали МТ в низкой дозе (максимальная доза 15–20 мг/нед), при этом средняя кумулятивная доза составила 3394 мг; а средняя продолжительность лечения – 237 нед (4,5 года). Высокая эффективность препарата отмечена у 76% больных, умеренная – у 18%, МТ оказался неэффективным у 6% больных. Побочные эффекты наблюдались у 61% пациентов, в 20% случаев больные вынуждены были прекратить лечение. Помимо прочих, выявлены такие побочные эффекты, как нарушение функции печени, дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), угнетение гематопоза и выпадение волос [2].

В аналогичном ретроспективном анализе, выполненном группой из Нидерландов, отмечен длительный период отсутствия кожных проявлений у 81% из 113 больных псориазом, получавших максимальную еженедельную дозу МТ 15 мг [36]. С точки зрения методологии эти исследования не удовлетворяли критериям включения, предусмотренным Европейскими рекомендациями S3 по системной терапии псориаза, указанными в Приложении 1 к соответствующей публикации [34].

В двух исследованиях начала 70-х годов XX в. была продемонстрирована высокая эффективность МТ при псориазе: А. Nyfors и соавт. (1970) выявили очищение кожи у 62% из 50 пациентов. По мнению авторов Европейских рекомендаций S3, в этой работе отсутствовала подробная информация о том, в какой период проводили оценку результатов, не был использован показатель PASI [32].

Недавно было выполнено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), включавшее 88 пациентов с псориазом средней и высокой степени тяжести, которых методом случайного отбора распределили на группы получавших МТ (44 пациента, 15–22,5 мг/нед) и циклоспорин (ЦС; 44 пациента, 3–5 мг/кг массы тела). Основным (первичным) оцениваемым показателем был показатель ответа PASI75 через 12 нед, которого достигли 60% больных, получавших МТ, и 71% – ЦС. Однако 40% леченных МТ достигли PASI90 в сравнении с 33% пациентов, леченных ЦС, при этом различия между двумя группами не были статистически значимыми [37].

I. Flytstrom и соавт. (2008) сравнивали эффективность МТ и ЦС в рамках РКИ с участием 68 пациентов с псориазом. Группа из 37 пациентов получала максимальную дозу МТ 15 мг/нед и, кроме того, 5 мг/сут фолиевой кислоты за исключением дней приема МТ. В этой группе через 12 нед наблюдалось уменьшение показателя PASI на 58% по сравнению с исходным, а в группе больных, принимавших ЦС, аналогичный показатель составил 72% [38].

В исследовании CHAMPION (Comparative Study of Humira vs Methotrexate vs Placebo in Psoriasis Patients – Сравнительное исследование хумиры, МТ и плацебо у больных псориазом) проведено сравнение эффективности МТ, адалимумаба (АДА) и плацебо в рамках рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования [39]. Группа АДА (108 пациентов) получила начальную дозу препарата 80 мг подкожно в исходной точке (0-я неделя), а затем по 40 мг каждую 2-ю неделю. Группа МТ (110 пациентов) получала исходно 7,5 мг/нед с постепенным повышением дозы до 25 мг. Через 16 нед первичная конечная точка PASI75 была достигнута у 36% пациентов группы МТ, у 80% – группы АДА и у 19% – группы плацебо. Однако ответ на МТ-терапию продолжал нарастать и через 16 нед, при этом было сделано предположение, что максимальная эффективность в течение запланированного периода наблюдения не была достигнута.

В неконтролируемых исследованиях показано положительное влияние МТ в низких дозах (<15 мг/нед) на симптомы артрита (боль, утренняя скованность), суставной счет и СОЭ [14, 27, 40]. В исследовании L. Espinoza и соавт. (1992) у 38 из 40 больных ПсА (у большинства – полиартрит) на фоне длительного приема (34 мес) МТ в средней дозе 11,2 мг/нед отмечался отличный ответ на терапию [28]. При ПсА доказано положительное влияние МТ на ряд парамет-

ров, характеризующих клиническую и лабораторную активность ПсА, включая больных, ранее рефрактерных к другим базисным препаратам. В многоцентровом двойном слепом 6-месячном испытании МТ оказался в 8,9 раза эффективнее, чем ауротиомалат, при существенно меньшем числе побочных эффектов [41]. Положительное влияние МТ на суставной синдром у больных псориазом связывают с его высокой концентрацией в синовиальной жидкости и воспаленных энтезисах.

В.В. Бадюкин и Ю.Л. Корсакова (2006) сообщили о высокой эффективности МТ при лечении 100 больных ПсА [3]. Терапия длилась 12 мес. Программу лечения строили индивидуально. Первоначальная доза составляла 10–15 мг/нед, позже при необходимости она могла быть увеличена до 30 мг/нед. МТ назначали как в таблетках внутрь, так и парентерально. После достижения терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшали до поддерживающей, обычно не превышавшей 10 мг/нед. Существенный положительный эффект авторы отмечают уже через 3–4 нед после начала терапии. К концу 2-го месяца лечения все показатели активности ПсА (ЧБС и ЧПС, выраженность боли в суставах, индекс Ричи) и функциональный индекс качества жизни HAQ снизились в 2–3 раза, а утренняя скованность – в 16 раз. После 6 мес терапии у больных ПсА отмечено дальнейшее подавление воспалительного процесса в суставах и позвоночнике. У 18,4% больных удалось достичь полной ремиссии и у 63,2% – частичной по индексу DAS. Число больных с высокой лабораторной активностью уменьшилось почти в 3 раза по сравнению с аналогичным показателем до лечения. В то же время через 1 год терапии МТ индекс рентгенологического прогрессирования Ларсена существенно не изменился.

Важнейшим фактором, влияющим на интерпретацию данных об эффективности МТ при ПсА, является многообразие клинических форм и механизмов развития заболевания. Ни в одном из доступных исследований не изучалась эффективность МТ при ПсА в зависимости от его дозы. Тем не менее наблюдается тенденция, свидетельствующая о том, что относительно низкие дозы МТ, например 12,5 мг/нед и ниже, в целом ассоциируются с меньшей клинической эффективностью препарата [35, 42]. Более выраженный противовоспалительный эффект, а также снижение СОЭ отмечены в рандомизированных исследованиях с применением более высоких доз МТ у больных ПсА [43].

Ряд наблюдательных исследований посвящен изучению влияния МТ в низких (<15 мг/нед) и высоких (>15 мг/нед) дозах на темпы рентгенологического прогрессирования. Показано отсутствие рентгенологического прогрессирования в периферических суставах у больных с длительным течением ПсА (в среднем 8 лет) при использовании МТ в дозах, превышающих 15 мг/нед, особенно при раннем назначении препарата, по сравнению с данными исторического контроля [12]. В то же время не отмечено различий в количестве эрозий в суставах кистей и стоп между группами пациентов, принимавших МТ в дозе <15 мг/нед, и контрольной, включавшей больных ПсА, которые длительно лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Та-

кие данные были получены в рамках 3-летнего ретроспективного когортного наблюдения за больными ПсА, которым был назначен МТ в дозе <15 мг/нед [44]. Сообщается [40] о наблюдательном проспективном исследовании, в котором установлена клиническая эффективность дозы МТ <15 мг/нед, принимаемой в течение 12 мес (влияние на ЧБС и ЧПС, длительность утренней скованности, общую оценку активности ПсА и интенсивности боли по мнению больного).

Представляют интерес данные недавнего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором применяли МТ в таблетках в течение 6 мес у 109 больных ПсА (средняя длительность заболевания – 1 год, среднее ЧПС/ЧБС – 6/9, средняя общая оценка активности заболевания по ВАШ – 47 мм). Дозу препарата увеличивали постепенно, каждые 4 нед, с 7,5 до 25 мг/нед к 5-му месяцу терапии, применение глюкокортикоидов (ГК) внутрь не допускалось, кроме однократного внутрисуставного введения ГК в течение всего срока наблюдения. Авторы делают вывод о недостаточной эффективности МТ в таблетках в низкой дозе 15 мг/нед [45]. Несмотря на небольшой объем данных, исследователи предполагают, что еженедельная доза >15 мг является своего рода пороговой, на фоне которой вероятность проявления клинического эффекта МТ повышается.

Важным моментом является раннее начало терапии МТ при ПсА. Лишь в несколько исследований эффективности препарата были включены пациенты с ранним ПсА. При этом сообщается о большей эффективности МТ при ПсА, чем при РА, даже на фоне дозы <15 мг/нед [46, 47].

Во многих исследованиях не были проанализированы данные, касающиеся зависимости терапии МТ от клинической формы ПсА, что, по-видимому, существенно повлияло на результаты наблюдений. Кроме того, при ПсА не изучалось влияние МТ на энтезит, дактилит и спондилит. Есть отдельные наблюдения, свидетельствующие о том, что МТ наиболее широко применяется при ПсА. Показано, что лечение МТ в таблетках в дозе 10–12,5 мг/нед положительно влияет на симптомы артрита и параметры лабораторной активности, причем максимальный эффект лечения отмечался через 6 мес терапии [48].

G. Kingsley и соавт. [49], обобщая результаты ряда наблюдений последних лет, заключают, что МТ не является препаратом выбора при ПсА. Учитывая данные собственных исследований [46], а также результаты E. Lie и соавт., A. Vaganaukaite и соавт. [49–51], исследователи делают вывод о том, что МТ в дозе 15 мг/нед не является оптимальным БПВП для лечения ПсА, он более приемлем при умеренной и слабой активности артрита, активном псориазе, эффективен в более высоких дозах или в комбинации с другими препаратами. G. Kingsley и соавт. [49] считают необходимыми изменение подходов к лечению ПсА и пересмотр алгоритмов применения лекарственных средств и режимов лечения.

В целом вопрос об эффективности МТ при определенных клинических вариантах ПсА в настоящее время остается открытым. Учитывая, что сердечно-сосудистые осложнения являются одной из самых распространенных причин смерти пациентов с ПсА или тяжелым псориазом [52], необходимо обратить внимание на сообщения о том, что применение МТ снижает уровень смерт-

ности от сердечно-сосудистых осложнений у больных ПсА на 60% [53].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения метотрексата и других лекарственных средств при псориазе и псориазическом артрите

В ряде исследований сравнивали эффективность и переносимость МТ и других лекарственных средств, традиционно используемых при ПсА. Так, в одном ретроспективном исследовании было проведено сравнение МТ (в средней дозе 12 мг/нед) и инъекций солей золота (в средней дозе 150 мг в месяц) в течение в среднем 28 мес у больных периферическим ПсА. Установлено, что среди получавших МТ было гораздо больше пациентов со снижением на 50% ЧБС/ЧПС, чем среди получавших препараты золота в течение минимум 6 мес [24].

В другом проспективном РКИ сравнивали применение при ПсА ЦС по 3–5 мг/кг в сутки и МТ в дозе до 15 мг/нед. Установлено, что через 6 и 12 мес показатели ЧБС/ЧПС, суставной индекс Ричи, уровень С-реактивного белка (СРБ), оценка активности болезни врачом и пациентом существенно улучшились в обеих группах, при этом уровень СОЭ значительно снизился только в группе, получавшей МТ [54].

G. Jones и соавт. провели метаанализ эффективности сульфасалазина (СУЛЬФ), ауранофина, этретината, тауредона, азатиоприна и МТ при ПсА. Хотя все препараты были эффективнее плацебо, наиболее выраженный терапевтический потенциал отмечен при приеме высоких доз МТ и СУЛЬФ [55].

S. Gomes-Vaqueiro и соавт. (1996) проанализировали результаты лечения ПсА базисными препаратами и причины их отмены, при этом проспективному изучению были подвергнуты протоколы больных, получавших гидроксихлорохин, ЦСА, D-пеницилламин, тауредон, МТ и СУЛЬФ. Было установлено, что препараты золота и СУЛЬФ чаще вызывали серьезные нежелательные эффекты. Лучшим из исследуемых препаратов оказался МТ как по эффективности, так и по переносимости. Авторы пришли к выводу, что МТ следует использовать в качестве препарата выбора при лечении ПсА [10].

L. Marguerie и соавт. [56] проводили проспективное изучение эффективности базисных препаратов, используемых в клинической практике у больных ПсА. Установлено, что наиболее часто применяются СУЛЬФ, препараты золота, МТ и гидроксихлорохин. Авторы заключили, что МТ и СУЛЬФ – наиболее эффективные препараты при лечении ПсА, причем МТ имеет лучшее соотношение эффективности и возможных рисков возникновения побочных реакций.

Синергичная активность совместного использования МТ и ингибиторов ФНО была зарегистрирована у больных РА, однако в отношении лечения ПсА такие эффекты пока остаются гипотетическими. По данным ряда сообщений о применении ингибиторов ФНО при ПсА, 40–50% пациентов принимали МТ в низких и средних дозах [30].

Оценка безопасности использования метотрексата

Переносимость МТ к настоящему времени изучена относительно хорошо благодаря практически 20-летнему

опыту повсеместного его использования в клинической практике. При лечении ПсА нередко наблюдаются обусловленные приемом МТ побочные явления, причем в достаточно широком диапазоне. Главной их причиной становится гибель делящихся клеток, в первую очередь костного мозга, эпителия ЖКТ, гепатоцитов, что способствует формированию симптомокомплекса «цитостатической болезни» [3]. Самые распространенные побочные эффекты препарата хорошо известны: непереносимость со стороны ЖКТ, стоматит и/или изъязвления в полости рта, алоpecia и гепатотоксичность. В редких случаях наблюдается такое серьезное осложнение, как токсическое воздействие на костный мозг.

U. Wollina и соавт. [57] проанализировали частоту и тяжесть МТ-индуцированных побочных реакций у 104 пациентов с псориазом и ПсА. Нежелательные эффекты, возникшие в первые 90 дней лечения МТ, обозначали как острые побочные реакции, а побочные реакции, которые появлялись после 3 мес терапии, были классифицированы как хронические. Среди острых побочных реакций (кумулятивная доза <2000 мг) наблюдались анемия, лейкопения, тромбоцитемия, повышение уровня трансаминаз, тошнота, рвота, эрозии полости рта, диарея, запор, гастрит, уретрит/цистит, головная боль, головокружение, нарушение сна. К хроническим реакциям (кумулятивная доза >2000 мг), помимо указанных выше, относились кардиомиопатия, стеатоз печени, цирроз печени (1 случай), инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес, кандидоз ротовой полости, лихорадка, депрессия, психоз. Подчеркивалось, что побочные эффекты в большинстве случаев были умеренно выраженными и преходящими.

Установлено, что в первые 6 мес терапии на долю отказавшихся от МТ по причине побочных эффектов приходится 8–12% [46, 58], при этом МТ переносится больными ПсА лучше, чем другие БПВП, такие как препараты золота, лефлуномид и ЦС [43]. Вероятнее всего в большинстве случаев отказ пациентов от приема МТ связан с побочными эффектами, проявляющимися в первые 6 мес лечения [58].

В настоящее время достигнут консенсус относительно того, что гепатотоксичность МТ при псориазе и ПсА (в частности, цирроз, фиброз и некроз печеночной ткани) встречается гораздо реже, чем считалось раньше, даже среди лиц со спорадическим повышением уровня трансаминаз [59, 60]. Так, в исследовании L. Espinoza и соавт. [28] повышение уровня ферментов печени (АСТ/АЛТ) отмечалось у 1/3 больных из 40 включенных в исследование, причем в биоптатах печени (исследование выполнено у 11 пациентов) в большинстве случаев (в 10 образцах) признаки цирроза не выявлены. Это позволило авторам сделать вывод о том, что в реальной клинической практике нет необходимости в проведении пункционной биопсии печени на фоне лечения МТ.

Представленные данные свидетельствуют о довольно высокой частоте побочных реакций при терапии МТ и возможности развития серьезных осложнений, требующих срочной отмены препарата и неотложной терапевтической коррекции. Однако постоянный контроль за их возникновением, а также своевременные мероприятия, направленные на профилактику и лечение нежелательных явлений, позволяют проводить терапию в течение ряда лет. Поэтому

особое внимание следует уделять тщательному клиническому обследованию больных до начала терапии с оценкой, прежде всего состояния печени и почек, регулярному контролю на протяжении всего периода лечения показателей крови, мочи, печеночных тестов.

Необходимо отметить, что снижения частоты побочных эффектов (особенно со стороны ЖКТ) при приеме МТ (в том числе в высоких дозах — до 45 мг/нед) можно с успехом добиться переводом пациентов с приема препарата per os на парентеральное (подкожное, внутримышечное) введение. Отсутствие побочных эффектов при парентеральном приеме расширяет возможности для повышения дозы МТ при возникновении такой необходимости. С учетом современных представлений показания к иммуносупрессивной терапии могут быть расширены — ее следует начинать в ранней стадии заболевания, особенно при тяжелых формах, до появления деструктивных изменений в костно-суставном аппарате.

Заключение. Анализ данных литературы показал, что МТ является эффективным лекарственным средством для лечения псориаза и ПсА. Безусловно для ответа на ряд вопросов необходимы рандомизированные клинические исследования с более совершенным дизайном, использованием более высоких доз МТ и оценкой воздействия препарата на рентгенологические признаки прогрессирования заболевания. Тем не менее в настоящее время МТ является наиболее широко применяемым лекарственным средством для лечения ПсА. По данным исследования P. Helliwell и соавт. [37], МТ используется чаще, чем все другие традиционные лекарственные средства для базисной терапии при ПсА (39% больных). Его часто применяют в разных комбинациях, в том числе с другими БПВП (например, СУЛЬФ), преднизолоном и биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО. В соответствии с Европейскими рекомендациями S3 по системному лечению псориаза МТ (15–22,5 мг/нед) следует рекомендовать при этом заболевании, а также при ПсА исходя из результатов рандомизированных исследований и большого клинического опыта применения этого препарата.

Недавно Группа по вопросам исследований псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) опубликовала единодушно принятые рекомендации экспертов по лечению ПсА, основанные на имеющихся доказательствах. Согласно этим рекомендациям, сегодня МТ используется при периферическом артрите средней и тяжелой степени (степень доказательности В) и клинически значимом поражении кожи (степень доказательности А) [6, 47]. Применение МТ как первого БПВП отражено и в недавно опубликованных рекомендациях по лечению ПсА Европейской антиревматической лиги (EULAR) [61].

Одним из основополагающих принципов этих рекомендаций является то, что ПсА — это гетерогенное и потенциально опасное заболевание, лечение которого основано на мультидисциплинарном подходе. В связи с этим отмечено, что при выявлении у больных факторов неблагоприятного прогноза заболевания (полиартрит, наличие эрозий суставов и функциональных нарушений) МТ следует назначать сразу после их выявления независимо от длительности ПсА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Frederiksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238–44.
2. Hausteин U.F., Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Derm Ven* 2000;14:382–38.
3. Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л. Интенсивная терапия псориатического артрита. 1. Влияние на основные синдромы заболевания. *Науч-практич ревматол* 2006;4:70–9.
4. Alarcon G.S. Psoriatic arthritis, methotrexate and liver toxicity. *J Clin Rheum* 2001;7:213–4.
5. Edmundson W.F., Guy W.B. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm* 1958;78:200–3.
6. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387–94.
7. Black R.L., O'Brain W.M., van Scott E.J. et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis: double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743–7.
8. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:739–55.
9. Cutolom M., Straub R.H. Antiinflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:729–35.
10. Gomez-Vaquero C., Rodriguez-Moreno J., Ros S. et al. Termination of disease-modifying drugs in psoriatic arthritis: study of 109 courses of treatment. *Br J Rheum* 1996;36:564–7.
11. Grospham J., Weinblatt M.E. Methotrexate: mechanism of action. Pharmacokinetics, clinical indications, and toxicity. *Curr Opin Rheum* 1991;3:363–8.
12. Kremer J. M. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthr Rheum* 2004;50:1370–82.
13. Chan E.S.L., Cronstein B.N. Molecular action of methotrexate in inflammatory disease. *Arthr Res Ther* 2002;4:266–73.
14. Cronstein B.N. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacology Rev* 2005;57:163–72.
15. Matherly L.H., Wong S.C., Angeles S.M. et al. Distribution of the reduced folate carrier (RFC) versus the high affinity membrane folate binding protein (mFBP) in human tumors and tissues. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994;35:307–15.
16. Antony A.C. The biological chemistry of folate receptors. *Blood* 1992;79:2807–20.
17. Jolivet J., Schilsky RL, Bailey B.D. et al. Synthesis, retention and biological activity of methotrexate polyglutamates in cultured human breast cancer cells. *J Clin Invest* 1982;70:351–60.
18. Neshier G., Moore T.L. The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood lymphocytes: modulation by methyl-donors and spermidine. *Arthr Rheum* 1990;32:954–9.
19. Neshier G., Osborn T.G, Moore T.L. In vitro effects of methotrexate on polyamine levels in lymphocytes from rheumatoid arthri-

- tis patients. *Clin Exp Immunol* 1996;14:395–9.
20. Neshet G., Osborn T.G., Moore T.L. Effect of treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, and prednisolone on lymphocytes polyamine levels in rheumatoid arthritis: correlation with the clinical response and rheumatoid factor synthesis. *Clin Exp Rheum* 1997;15:343–7.
21. Abraham A.K., Pihl A. Role of polyamines in macromolecular synthesis. *Trends Biochem Sci* 1981;6:106–7.
22. Furumitsu Y., Yokioka K., Kojima A. et al. Levels of urinary polyamines in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1993;20:1661–5.
23. Yokioka K., Wakitani S., Yukioka M. et al. Polyamine levels in synovial tissue and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1992;19:689–92.
24. Kavanaugh A., Ritchlin C. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach for treatment guidelines. *J Rheum* 2006;33(7):1417–21.
25. Ceponis A., Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheum* 2010;28;5(Suppl 61):132–7.
26. Roenigk H.H., Maibach H.I., Weinstein G.D. Use of methotrexate in psoriasis. *Arch Derm* 1972;105:363–5.
27. Kragballe K., Zachariae E., Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: A retrospective study. *Acta Derm Ven* 1983;63:165–7.
28. Espinoza L.R., Zakraoui L., Espinoza C.G. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to Methotrexate therapy. *J Rheum* 1992;19:872–7.
29. Espinoza L.R., Cuellar M.L. Psoriatic arthritis: Management. In: J.H. Klippel, P.A. Dieppe (Eds). *Rheumatology*. Mosby, 1998;6:23–6.
30. Singh Y.N., Verma K.K., Kumar A., Malavita A.N. Methotrexate in psoriatic arthritis. *J Assoc Physic India* 1994;23:860–2.
31. Morison W.L., Momtaz K., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Derm* 1982;6:46–51.
32. Nyfors A., Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970;140:345–55.
33. Frederiksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238–44.
34. Pathirana D., Ormerod A.D., Saigag P. et al. European S3-guidelines on systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Derm Ven* 2009;23:1–70.
35. Wilkens R.F., Williams H.U., Ward J.R. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 1984;27:376–81.
36. Van Dooren-Greebe R.J., Kupers A.L., Mulder J. et al. Methotrexate revised: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Derm* 1994;130:204–10.
37. Helliwell P.S., Taylor W. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheum* 2008;35:472–6.
38. Flystrom I., Stenberg B., Svensson A., Bergbrant I.M. Methotrexate vs Cyclosporine in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. *Br J Derm* 2008;158:116–21.
39. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs metotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Derm* 2008;158:588–96.
40. Link A.A., Kino T., Worth J.A. et al. Ligand-activation of the adenosine A2a receptors inhibits IL-12 production by human monocytes. *J Immunol* 2000;164:436–42.
41. Piro M.H., Cash J.M. Treatment of refractory psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(1):129–49.
42. Zachariae H., Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Ven* 1987;67:270–3.
43. Lacaille D., Stein H.B., Raboud J., Klinliff A.V. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheum* 2000;27:1922–7.
44. Abu-Shakra M., Gladman D.D., Thorne J.C. et al. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheum* 1995;22:241–5.
45. Ricci M., De Marco G., Desiati F. et al. Long-term survival of methotrexate in psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2009;61(2):125–31.
46. Kingsley G.H., Packham J.C., McHugh N.J. et al. Methotrexate is not disease modifying in psoriatic arthritis: a new treatment paradigm is required. Annual meeting of the British Society for Rheumatology, 2010.
47. Scarpa R., Peluso R., Attenu M. et al. The effectiveness of a traditional therapeutic approach in early psoriatic arthritis: Results of a pilot randomized 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheum* 2008;27:823–6.
48. Ranza R., Marchesoni A., Rosetti A. et al. Methotrexate in psoriatic polyarthritis. *J Rheum* 1993;20:1804–5.
49. Kingsley G.H., Kowalczyk A., Taylor H. et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheum* 2012;51(8):1368–77.
50. Lie E., Van der Heijde D., Uhlig T. et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671–6.
51. Baranaukaite A., Raffayova H., Kungurov N. et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):541–8.
52. Gladman D.D., Ang M., Su L. et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:131–5.
53. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–7.
54. Spadaro A., Riccieri V., Sili-Scavilli A. et al. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: A one-year prospective study. *Clin Exp Rheum* 1995;13:589–93.
55. Jones G., Crotty M., Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2. CD000212.
56. Marguerie L., Flipo R.M., Grasel B. et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2002;69:275–81.
57. Wollina U., Stander K., Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis – short- and long-term toxicity in 104 patients. *Clin Rheum* 2001;406:10–15.
58. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T. et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):671–6.
59. Grismer L.E., Gill S.A., Harris M.D. Liver biopsy in psoriatic arthritis to detect methotrexate hepatotoxicity. *J Clin Rheum* 2001;7:224–7.
60. Taylor W.J., Korendowych E., Nash P. et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. *J Rheum* 2008;35(7):1454–7.
61. Gossec L., Smolen J., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71(1):4–12.

Незаменим как вода

Сочетает в себе все преимущества парентерального введения метотрексата:

- достоверно более высокая эффективность¹,
- более быстрый ответ на терапию¹,
- стабильная высокая биодоступность²,
- снижение частоты и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов^{3,4}

Высокое качество немецкого препарата
Входит в списки ЖНВЛП и ОНЛП

Улучшая золотой стандарт



Эксклюзивный представитель medac GmbH (Германия) в России

121087, г. Москва, ул. Баркляя,
д. 6, стр. 5, офис 417
Тел./факс: +7 (495) 258-68-94
www.metoject.ru
www.методжект.рф

1. Braun J., Kaestner 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. *Arthrit.Rheum.*, 2008, 58, 73-81. 2. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, Murphy RF, Jeffries S, Poplack DG. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol.* 1988 Dec; 6(12):1882-6. 3. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):364-71. 4. Lidia Rutkowska-Sak, Maria Reil-Bakalarska, Barbara Lisowska. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reum at ol og ia* 2009; 47, 4: 207 211

СОВРЕМЕННАЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

ВЫХОДИТ РАЗ В ТРИ МЕСЯЦА

ЕВМАТОЛОГИЯ

В НОМЕРЕ:

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОТРЕКСАТА
В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА
И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

2'13