

# Метотрексат при ювенильном идиопатическом артрите: новые рекомендации и особенности

Ювенильный идиопатический артрит — одна из самых распространенных хронических патологий в детском возрасте, которая включает в себя группу гетерогенных форм артрита, характеризующихся персистирующим воспалением суставов (>6 нед) и проявляющихся до 16-летнего возраста без установленных причин. В соответствии с классификационными критериями Международной лиги ассоциаций по ревматологии (International League of Associations for Rheumatology — ILAR) термин «ювенильный идиопатический артрит» охватывает семь взаимоисключающих категорий с различиями в их клиническом представлении, течении болезни и ответной реакции на лечение, а именно: системный артрит, олигоартрит, полиартрит (отрицательный ревматоидный фактор), полиартрит (положительный ревматоидный фактор), псориатический артрит, артрит, связанный с энтезитом (энтезитассоциированный артрит), недифференцированный артрит. Обычные фармакологические методы лечения основываются на применении небиологических, антиревматических лекарственных средств, модифицирующих болезнь (disease-modifying antirheumatic drugs — DMARD), наиболее часто назначаемым среди которых является метотрексат.

На сегодня, несмотря на широкое применение метотрексата, отмечается недостаток консенсусных клинических и терапевтических рекомендаций относительно применения метотрексата в рамках лечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). В связи с этим группа итальянских ученых разработала основанные на доказательствах рекомендации по применению метотрексата при менеджменте ЮИА. С этой целью в Милане (Италия) было создано заседание экспертов по поводу мнений и рекомендаций по применению метотрексата при ЮИА (Methotrexate Advice and Recommendation on Juvenile Idiopathic Arthritis — MARAJIA). Результаты этой работы опубликованы 11 июля 2018 г. в журнале «Педиатрическая ревматология» («Pediatric Rheumatology»).

Ученые выделили следующие важные с клинической точки зрения направления, связанные с применением метотрексата при ЮИА: эффективность и безопасность; дозирование; способы применения (пути введения); уменьшение дозировки или полное прекращение приема препарата; добавление фолиевой кислоты к схеме лечения; эффективность при увеите, ассоциированном с ЮИА; дополнительная терапия, связанная с биологическими препаратами, биомаркерами и вакцинацией.

## Качество доказательной базы

Уровень доказательств:

- 1 — систематический обзор всех соответствующих рандомизированных клинических исследований;
- 2 — рандомизированное или наблюдательное исследование;
- 3 — нерандомизированное контролируемое когортное/наблюдательное исследование;
- 4 — серия случаев, исследование случай-контроль, контролируемое исследование;
- 5 — экспертные заключения, основанные на исследованиях физиологии, животных или лабораторных исследованиях.

Класс рекомендаций:

- A — согласующиеся исследования 1-го уровня;
- B — согласующиеся исследования 2-го или 3-го уровня либо экстраполяции исследований 1-го уровня;
- C — исследования 4-го уровня или экстраполяции исследований 2-го или 3-го уровня;
- D — проблематичные, несогласующиеся или неубедительные исследования любого уровня.

## Резюме рекомендаций по применению метотрексата при ЮИА

Эффективность и безопасность:

- Метотрексат рекомендуется как препарат первой линии при олигоартрите, который персистирует, несмотря на прием нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставную стероидную терапию, а также при полиартрикуляр-

ной форме заболевания (уровень доказательности 1A). Метотрексат также рекомендуется при системном артрите с преобладающим воспалением суставов и без активных системных особенностей (4C).

- Клинический и лабораторный мониторинг токсичности метотрексата рекомендуется изначально каждые 4–8 нед, а затем каждые 12–16 нед, если отсутствуют факторы риска.  
Дозирование:
- Рекомендуется доза 10–15 мг/м<sup>2</sup>/нед (5D). Дальнейшее увеличение дозировки метотрексата не ассоциировано с дополнительными терапевтическими преимуществами (1A).  
Способ применения:
- Метотрексат может быть назначен перорально либо подкожно 1 раз в неделю. Если требуются высокие дозы (15 мг/м<sup>2</sup>/нед), то подкожный способ является предпочтительным из-за более высокой биодоступности (4C).  
Снижение дозировки и прекращение приема препарата:
- Прием метотрексата может быть прекращен после 6 мес стабильной ремиссии (1A).  
Добавки фолиевой кислоты для профилактики токсичности метотрексата:
- Рекомендуется назначать фолиевую или фоллиевую кислоту для предотвращения побочных эффектов применения метотрексата (1A). Фолиевая кислота: рекомендованная доза составляет треть от дозы метотрексата через 24 ч после ежедневного применения метотрексата. Фолиевая кислота: 1 мг/сут через день в период приема метотрексата (4C).  
Эффективность метотрексата при увеите, ассоциированном с ЮИА:
- Метотрексат рекомендуется при увеите, рефрактерном к топической терапии (4C).  
Дополнительная терапия биологическими препаратами при артрите, не отвечающем на метотрексат:
- Рекомендуется метотрексат в комбинации с ингибитором фактора некроза опухоли альфа пациентам с неадекватным клиническим ответом на монотерапию метотрексатом (3B). Комбинированная терапия является безопасной и может снизить продукцию антилекарственных антител (2B). Молекулярные элементы и генетические маркеры ответа на метотрексат — биомаркеры:
- Нет рекомендаций относительно использования биомаркеров в текущей клинической практике.  
Вакцинация:
- Вакцинация неживыми вакцинами не противопоказана при терапии метотрексатом (2B). Нет рекомендаций относительно живых вакцин, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вакцина против кори, паротита, краснухи является безопасной и адекватно иммуногенной.

## Более детальная информация

Являясь ингибитором нескольких разных ферментов в фолатном цикле, метотрексат оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Его эффективность была впервые продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании более двух десятилетий назад. Метотрексат изучен в дальнейших контролируемых клинических исследованиях и в настоящий момент является антиревматическим препаратом, модифицирующим болезнь, первой линии в соответствии с несколькими национальными руководящими принципами лечения в некоторых странах. Тем не менее, в зависимости от категории ЮИА, нестероидные противовоспалительные препараты и внутрисуставная стероидная терапия остаются подходами выбора при олигоартрите. Кроме того, недавнее многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование показало, что одновременное применение метотрексата не повышало эффективность внутрисуставной терапии глюкокортикостероидами.

Метотрексат рекомендуется как терапия первой линии при полиартрите, а также при системном артрите с преобладающим воспалением суставов. Тем не менее инициация лечения сульфасалазином рекомендуется после внутрисуставной стероидной терапии или адекватного изучения нестероидных противовоспалительных препаратов для пациентов с энтезитассоциированным ЮИА умеренной активности. В настоящее время нет опубликованных рекомендаций по менеджменту ювенильных спондилоартропатий. В некоторых рекомендациях предлагается применять сульфасалазин для терапии пациентов с энтезитассоциированным артритом, причем эти рекомендации основаны на клиническом опыте и данных о лечении взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом. При этом во взрослой популяции показана неэффективность сульфасалазина при аксиальной форме заболевания, в то время как результаты некоторых обсервационных исследований продемонстрировали преимущества терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа при ювенильных спондилоартропатиях. Кроме того, результаты недавнего рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали эффективность адалимумаба при артритах, связанных с энтезитом. Имеющиеся данные предполагают, что ингибиторы фактора некроза опухоли альфа следует использовать в случае неэффективности сульфасалазина или ранее при умеренной либо активной аксиальной форме заболевания с радиографически установленным повреждением, таким как эрозия или сужение суставного пространства.

Соответственно показаниям, метотрексат является эффективным препаратом, при этом 65–90% пациентов успешно реагируют на лечение. Метотрексат также значительно улучшает широкий спектр компонентов качества жизни, связанного со здоровьем, особенно в области физического здоровья. Несмотря на то что ранее сообщалось о взрослых пациентах, метотрексат также может замедлять радиологическую прогрессию заболевания, действуя как препарат, модифицирующий болезнь, хотя в доступных исследованиях участвовало мало детей.

В течение трех десятилетий применения метотрексат показал хороший профиль безопасности, хотя сообщают о некоторых побочных эффектах. Однако более половины детей испытывают трудности в связи с применением этого препарата. Наиболее распространенными побочными эффектами являются тошнота или рвота и аномалии в анализах функции печени, причем последние отмечаются у 10–20% пациентов, однако уровень трансаминаз в крови обычно нормализуется через одну или две недели после прекращения терапии. Другие побочные эффекты: язвы полости рта, сыпь, диарея и аномалии в лабораторных показателях, такие как лейкопения и гипогаммаглобулинемия, которые могут предрасполагать к развитию инфекционных заболеваний. У некоторых пациентов отмечается алоpecia, но волосы восстанавливаются после прекращения приема лекарств. Поскольку есть данные о светочувствительности, рекомендуется ограничивать пребывание на солнце и использовать солнцезащитный крем.

Следует помнить, что метотрексат обладает тератогенным эффектом, поэтому необходимо использовать контрацепцию в период приема препарата и в течение 3–6 мес после прекращения терапии. Вопрос о том, является ли терапия метотрексатом независимым фактором риска развития различных злокачественных новообразований, остается спорным и нерешенным. Нодулез — редкий побочный эффект применения метотрексата при ЮИА (ускоренный нодулез описан у двух подростков с ревматоидным фактор-положительным артритом и одной девочки трех лет с заболеванием с системным

началом). При этом узелки развивались в течение 6 мес после инициации терапии метотрексатом и успешно регрессировали после прекращения лечения либо подвергались терапии гидроксихлорохином или колхицином. Некоторые ученые рекомендуют проводить анализ на гепатит, ветряную оспу и туберкулиновый тест перед инициацией терапии метотрексатом. Следует учесть, что метотрексат противопоказан детям со сниженной функцией почек.

## Безопасность и переносимость метотрексата в зависимости от возраста и дозировки

Терапевтический диапазон дозировки метотрексата составляет 8,5–15 мг/м<sup>2</sup>/нед. Результаты одного из исследований показали, что доза 5 мг/м<sup>2</sup>/нед по эффективности не превосходит плацебо, но 15 мг/м<sup>2</sup>/нед имеет преимущества над 10 мг/м<sup>2</sup>/нед. При этом показано, что дети, по-видимому, лучше взрослых переносят высокие дозы препарата, и в некоторых случаях описаны дозировки 20–25 мг/м<sup>2</sup>/нед, или 1,1 мг/кг/нед, для детей с резистентным заболеванием при относительной безопасности в краткосрочной перспективе. Однако многонациональное рандомизированное контролируемое исследование подтвердило этот терапевтический диапазон и не показало преимуществ доз >15 мг/м<sup>2</sup>/нед.

## Некоторые особенности дозировки и применения метотрексата

Существует значительное разнообразие в абсорбции и фармакокинетике метотрексата после его перорального применения, причем эти различия зависят как от индивидуальных, так и от популяционных особенностей. Результаты исследования фармакокинетики показали, что такие факторы, как возраст, масса тела, клиренс креатинина, половая принадлежность, дозировка и статус сытости, значительно влияют на абсорбцию метотрексата у взрослых с ревматоидным артритом. Показано, что биодоступность препарата у детей с ЮИА выше при применении натощак. Отмечается, что биодоступность метотрексата при пероральном приеме ниже на 15% по сравнению с внутримышечным введением. Биодоступность внутримышечного и подкожного введения аналогична, это важно, поскольку последний способ обычно более приемлем для детей, которым необходим парентеральный метотрексат.

В нескольких исследованиях сообщается об успешной парентеральной терапии у пациентов, не отвечающих на пероральное лечение метотрексатом, но нет контролируемых сравнительных исследований для подтверждения этой информации. Ученые выявили улучшение ответа на 70% у пациентов, переходящих от перорального приема к подкожному введению метотрексата. В клинической практике метотрексат предпочтительно вводить подкожно, поскольку нет никакого обоснованного исследования, демонстрирующего большую эффективность перорального применения препарата. При этом важно акцентировать внимание, что при дозах более 15 мг/м<sup>2</sup>/нед парентеральный путь введения может быть лучше из-за снижения биодоступности при пероральном приеме препарата при высоких дозах. Показано, что подкожное введение метотрексата имеет на 10–12% лучшую биодоступность по сравнению с пероральным применением. В ходе обсуждения ученые отметили, что в клинической практике лечение обычно начинается с дозы 15 мг/м<sup>2</sup>/нед, особенно при тяжелых формах ЮИА. Тем не менее возникло предположение, что при инициации терапии начальная доза может составлять 10 мг/м<sup>2</sup>/нед, а затем может быть повышена по мере необходимости.

Важно понимать, что метотрексат является препаратом медленного действия, обычно полный терапевтический эффект проявляется через 6–8 нед применения, но диапазон может составлять 3–18 нед, вследствие чего достигнут консенсус ожидать не менее 12 нед для оценки эффективности препарата. Стоит подчеркнуть, что отмена метотрексата может привести к острому рецидиву заболевания у более 50% пациентов и даже у большего количества среди детей младшего возраста. При этом продолжительность клинической ремиссии может быть предположена на основании выраженности субклинического синовиального воспаления.

## Применение фолиевой кислоты с целью профилактики токсичности метотрексата

Метотрексат обладает гепатотоксичностью, желудочно-кишечной и кожно-слизистой непереносимостью, а также может приводить к гематологическим изменениям по причине формирования состоя-

ния истощения фолатов. Поэтому применение фолиевой или фолиниевой кислоты может демонстрировать положительный эффект, поскольку они могут функционировать в биосинтетических путях независимо от дигидрофолатредуктазы. Однако имеются данные, что добавление фолиевой кислоты, по-видимому, может и не влиять на терапевтическую эффективность метотрексата. При этом появляется все больше доказательств того, что противовоспалительный эффект препарата опосредуется аденозином и не связан с фолиевой или фолиниевой кислотой.

Отмечается, что результаты рандомизированного контролируемого исследования, которое непосредственно сравнивало фолиевую с фолиниевой кислотой при ревматоидном артрите, не показали разницы между двумя добавками. Согласно результатам исследований, проведенных у взрослых, частота повышения уровней трансаминаз в крови снижается на 60% при добавлении фолиниевой кислоты к схеме лечения. Кроме того, в ретроспективном неконтролируемом исследовании эффективность добавления фолиниевой кислоты была исследована в когорте из 43 детей, применяющих средние дозы метотрексата. Показано значительное снижение гепатотоксичности и токсичности в отношении желудочно-кишечного тракта без ущерба для эффективности метотрексата. Но в целом исследования среди педиатрической популяции ограничены.

## Эффективность метотрексата при увеите, ассоциированном с ЮИА

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по этому вопросу, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что метотрексат полезен в качестве профилактики развития увеита и снижения активности заболевания при ЮИА. В частности, систематический обзор и метаанализ проспективных исследований показал 73% вероятность уменьшения внутриглазного воспаления у пациентов, принимающих метотрексат. Сообщается, что при этом часто требовалось применение топических стероидов или системных иммунодепрессантов. Тем не менее отсутствие рандомизированных контролируемых исследований означает, что лечение иммунодепрессантами поддерживается только на уровне экспертных мнений, клинического опыта или описательных исследований.

## Дополнительная терапия биологическими препаратами при артрите, не отвечающем на метотрексат

Рекомендации предлагают добавление ингибитора фактора некроза опухоли альфа (этанерцепт или адалимумаб) для пациентов, у которых ранее был частичный клинический ответ на терапию метотрексатом при персистирующей активности заболевания, предполагая (после инициации комбинированной терапии), что продолжение лечения с помощью метотрексата может быть отменено в зависимости от предыдущего ответа пациента на него. Исследования с участием взрослых пациентов с ревматоидным артритом выявили превосходство комбинации метотрексата и этанерцепта в сравнении с монотерапией метотрексатом. Эта комбинация также успешно используется у детей и подростков, несмотря на отсутствие двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований.

## Выявление ответа на терапию метотрексатом

Метотрексат является препаратом выбора при ЮИА, однако известно, что около трети пациентов не отвечают на терапию этим препаратом. Учитывая временную задержку между началом лечения и ответом пациента (около 3 мес), было бы особенно полезно априори определить вероятность хорошего терапевтического ответа. Нет сомнений в том, что задержка в идентификации оптимальной терапии на ранних стадиях заболевания может ухудшить долгосрочный прогноз относительно поражения суставов. На сегодня изучено небольшое количество биомаркеров. Показано, что эффективность метотрексата при ЮИА ассоциирована с внутриклеточной концентрацией полиглутамата метотрексата. Также изучаются генетические и метаболические аспекты данной проблемы.

## Особенности вакцинации пациентов с ЮИА, принимающих метотрексат

Учитывая, что у детей с ЮИА повышен риск развития инфекционных заболеваний, неживые и живые аттенуированные вакцины могут быть рекомендованы таким пациентам. Однако применение

иммуносупрессивных препаратов может влиять на эффективность и безопасность вакцинации. В 2011 г. Европейская лига против ревматизма (European League Against Rheumatism — EULAR) опубликовала рекомендации относительно вакцинации детей с ревматическими заболеваниями на основе систематического обзора литературы, опубликованного в том же году. Руководящие принципы EULAR предлагают придерживаться национальных рекомендаций по вакцинации живыми аттенуированными вакцинами для педиатрических пациентов, если только они не принимают иммунодепрессанты или кортизоны в высоких дозах либо биологические агенты. Бустерную вакцинацию против ветряной оспы, желтой лихорадки и кори, эпидемического паротита, краснухи можно рассматривать для пациентов, принимающих метотрексат в дозировке менее 15 мг/м<sup>2</sup> или глюкокортикостероиды в низких дозах. Однако следует отметить, что в описании метотрексата указано, что живые вакцины противопоказаны пациентам, применяющим этот препарат.

В проспективном контролируемом обсервационном когортном исследовании иммуногенность двухвалентной вакцины против папилломавируса 16-го и 18-го типов у 68 пациентов с ЮИА сравнивалась с данным показателем у 55 здоровых участников контрольной группы и показано, что все участники были серопозитивными до 12 мес после вакцинации. Никакого отрицательного влияния метотрексата на антитела не выявлено в подгруппе из 24 пациентов, применявших этот препарат. Не отмечено каких-либо существенных различий в побочных эффектах, и вакцинация против вируса папилломы человека не усугубляла активность ЮИА.

В двух проспективных исследованиях изучали ответ на вакцинацию против гриппа и безопасность среди пациентов, получающих метотрексат, по сравнению с контрольной группой. Результаты обоих исследований показали, что вакцинация против гриппа при ЮИА индуцирует более слабый, но эффективный ответ защитных антител при адекватном профиле безопасности относительно заболевания. В другом исследовании ученые сравнивали ответные реакции и безопасность вакцинации против гепатита В у 39 детей с ЮИА и 41 здорового ребенка. Не выявлено влияния метотрексата на концентрацию антител или скорость ответа и никакого усиления активности заболевания. При этом наиболее эффективным оказался график вакцинации в 0; 1 и 6 мес. Есть данные о том, что не выявлено различий между группой контроля и группой участников с ЮИА, применяющих метотрексат, при сравнении эффективности и безопасности семи-валентной пневмококковой вакцины. Единственное исследование, оценивающее 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину у пациентов с ЮИА, также продемонстрировало безопасность и эффективность вакцины. Стоит отметить, что из-за отсутствия данных о безопасности вакцинация БЦЖ не должна применяться у пациентов, принимающих иммунодепрессанты (включая метотрексат) или биологические препараты.

## Заключение

Несмотря на то что метотрексат считается самым эффективным небологическим средством для лечения пациентов с ЮИА, в повседневной практике отмечается широкая вариабельность применения препарата при менеджменте этого заболевания. В настоящее время исследователи не нашли достаточных доказательств для обоснования фармакокинетического и фармакогеномического анализа до инициации терапии метотрексатом в современной клинической практике, так как недостаточно данных о биомаркерах, способных прогнозировать ответ на лечение. Таким образом, принятие группой практикующих экспертов консенсусного решения по применению метотрексата в рамках терапии пациентов с ЮИА может помочь клиницистам и улучшить их понимание заболевания. Представленные рекомендации основаны на доказательствах высокого уровня, поскольку они в значительной степени предоставлены рандомизированными контролируемыми клиническими исследованиями. Данный консенсусный анализ объединил научные данные литературы с клиническим опытом, предоставляя тем самым набор рекомендаций, которые, по мнению авторов работы, являются ценными и могут помочь практикующим врачам оптимизировать лечение своих пациентов с диагнозом ЮИА.

Ferrara G., Mastrangelo G., Barone P. et al. (2018) Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, Jul. 11, 16(1): 46.

Олег Мартышин