

Материал поступил в редакцию: 05-01-2015

Материал принят к печати: 08-01-2015

УДК: 616.72-08-03

## Review of international experience of application of various forms of antimetabolites - folic acid antagonists in rheumatoid arthritis

ALIBEKOVA G.A., ABISHEVA S.T.

JSC "Astana Medical University" Astana, Kazakhstan

This review article presents the results of randomized, multicenter studies on the use of various forms of methotrexate in the world. The analysis of effectiveness and safety, as well as the side effects of the drug has been conducted. According to the review of the articles subcutaneous forms of methotrexate have better bioavailability than the oral forms, even when starting with a low dose. Accordingly high doses are absorbed better. The gradual increase in subcutaneous dose provides linear gain in effect, unlike the oral forms. The article is recommended to rheumatologists, physicians and general practitioners.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, methotrexate, effectiveness, side effects.

J Clin Med Kaz 2014; 4(34): 30-33

Автор для корреспонденции: Алибекова Гульжан Арыстановна, АО «Медицинский университет Астана» Казахстан, г.Астана, ул.Рыскулбекова д.16, кв.216. Номер телефона: 87756780770. Email: alibekova\_g@inbox.ru

### РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ КЕЗІНДЕ ФОЛИЙ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ АНТИМЕТАБОЛИТ-АНТАГОНИСТІНІҢ АЛУАН ТҮРЛЕРІН ҚОЛДАНУ БОЙЫНША ӘЛЕМДІК ТӘЖІРИБЕГЕ ШОЛУ

Алибекова Г.А., Абишева С.Т.

«Астана медициналық университеті» АҚ, Астана, Қазақстан

Шолу мақаласында әлемде метотрексаттың түрлі формаларын қолдануы бойынша мультиорталық, рандомизацияланған зерттеу нәтижелері көрсетілген. Препараттың эффективтілігі және қауіпсіздігі, сонымен қатар кері әсерлері талданған. Мақалаларды шолу барысында анықталғандай, метотрексаттың тері астына енгізу пероралды түрімен салыстырғанда төмен мөлшерлерден бастап биожетімділігі жоғары болады. Тері астылық мөлшерді біртіндеп жоғарылатқан сайын, пероралдық түрлерімен салыстырғанда, әсердің сызықтық өсімін береді. Бұл мақала ревматолог-дәрігерлері, терапевттерге және жалпы тәжірибедегі дәрігерлерге ұсынылады.

**Маңызды сөздер:** ревматоидты артрит, метотрексат, эффективтілік, кері әсерлер.

### ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АНТИМЕТАБОЛИТА – АНТАГОНИСТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Алибекова Г.А., Абишева С.Т.

АО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

В обзорной статье представлены результаты рандомизированных, мультицентровых исследований по применению различных форм метотрексата в мире. Проведен анализ эффективности и безопасности, а также побочных эффектов препарата. Согласно обзору статей, подкожные формы метотрексата обладают лучшей биодоступностью, чем пероральные формы, начиная с низких доз. При этом высокие дозы усваиваются еще лучше. Постепенное повышение подкожных доз дает линейный прирост действия, в отличие от пероральных форм. Статья рекомендована врачам-ревматологам, терапевтам, врачам общей практики.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, эффективность, побочные эффекты.

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Ревматоидный артрит (РА) — ревматическое заболевание аутоиммунного происхождения, этиология которого неизвестна, характеризуется хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1].

Общая распространенность РА в мире составляет от 0,5% до 1,5% [2]. Во всем мире РА подвержены 59 млн. человек, факторами предрасположенности к забо-

леванию являются особенности по полу и возрасту – дебют заболевания часто приходится на возраст от 20-ти до 60-ти лет, пик заболеваемости приходится в период от 35-ти до 45-ти лет. Женщины болеют в 4-5 раз чаще мужчин [3,4]. Распространенность РА в России по данным Мясоедовой С.Е. [10] составляет 0,61 %.

Согласно данным распространенности РА по регионам Республики Казахстан (РК), общее число заре-

гистрированных больных с данной патологией в 2011 году в целом по стране составило 221,6 на 100 000 населения. Выше среднереспубликанского значения изучаемый показатель установлен в Южно-Казахстанской (353,1), среди подросткового и детского населения также можно отметить Южно-Казахстанскую область, где показатель заболеваемости среди подростков составил 120 на 100 000 населения, среди детского населения 51,9 соответственно [12].

Экономическая значимость РА на государственном уровне определяется не только высоким процентом не-

трудоспособности больных, но и высокой стоимостью лекарственного обеспечения. Согласно исследованию Michaud K. и соавторов, проведенному с 1999 по 2001 годы, среднее количество прямых трат на пациентов с РА, получавших в качестве лечения биологические препараты, составило более 19 тыс. долларов/год, на пациентов, не получавших биологические препараты — более 6 тыс. долларов в год [13]. При этом не прямые траты (исключая лечение) на таких пациентов могут составить до 37,5 тыс. долларов / год (по курсу на 1996 год) [14].

## ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

На сегодняшний день принципы современной терапии РА основываются на концепции Treat-to-Target (лечение до достижения цели), предусматривающей достижение ремиссии или поддержание низкой активности РА с целью улучшения прогноза заболевания. Раннее назначение и мониторинг терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) – залог эффективности современной терапии. Среди БПВП наиболее часто используются лефлюнамид, сульфасалазин, гидроксихлорохин, реже азатиоприн, вместе с тем, «золотым стандартом» лечения РА остается Метотрексат (MTX), который является антиметаболитом- антагонистом фолиевой кислоты [15].

Проблема изучения применения различных форм Метотрексата остается актуальной по сей день. Со времен проведенного первого исследования применения MTX, которое датируется 1984-м годом (Weinblatt и соавторов) ученых по сей день волнует вопрос о путях введения MTX, комбинирования его с другими препаратами, оказываемых побочных эффектах и ряда других вопросов, которые требуют тщательного изучения.

В исследовании проведенным Weinblatt и соавторов, проведенным в 1984 году было показано значительное, по сравнению с плацебо, уменьшение болезненности суставов, длительности утренней скованности и активности заболевания после 12 недель лечения. Также были обнаружены побочные действия метотрексата в виде повышения активности трансаминаз, тошноты и диареи [16].

В 1993 году Jundt J.W. и соавторы оценили биодоступность MTX при различных формах введения — пероральном, подкожном и внутримышечном. Она оценивалась по площади под кривой концентрации вещества в сыворотке крови. За единицу бралась самая высокая биодоступность MTX – при в/м введении. В результате, средняя биодоступность при пероральном приеме составила 0,85, при подкожном введении — 0,97 [17].

В высоких дозах — более 25 мг/неделю — подкожная форма еще более превышает по доступности пероральную. В исследовании проведенным Hoekstra M. установлено, что средняя биодоступность пероральных форм MTX составляет всего 64% биодоступности подкожных форм, при медиане использованных доз 30 (3-25; 4-40) мг/неделю [18]. Схожие результаты были получены Pichlmeier U. в проспективном исследовании. Биодоступность измерялась в максимальной концентра-

ции MTX в плазме и площади под кривой концентрации в плазме. Она была значительно выше для подкожного введения MTX и росла с возрастанием дозы: при дозе 7,5 мг/неделю площадь под кривой концентрации в плазме для подкожного введения была выше таковой для перорального введения на 35 [19].

Существует, однако, мнение, что дробление пероральных доз MTX 25 – 35 мг на две дозы, принимаемые в один день, улучшает их биодоступность на 28%, что сравнимо с терапией подкожными формами [5-9].

Schiff M.H. и соавт. провели рандомизированное, мультицентровое исследование по сравнению биодоступности и безопасности приема подкожных и пероральных форм MTX. 47 пациентов получали MTX перорально и подкожно в течение более, чем 3-х месяцев. Плато системного действия при пероральном приеме развивалось в дозе 15 мг/неделю и выше. Подкожное введение демонстрировало линейный прирост системного действия без развития плато в дозах 10 — 25 мг/неделю, при этом частота побочных эффектов не увеличивалась [21].

Первое мультицентровое, рандомизированное, слепое исследование по сравнению эффективности и безопасности перорального и подкожного применения MTX при РА было проведено в 2008 году Braun J. И соавт. 187 пациентов получали MTX в дозе 15 мг/неделю перорально или подкожно в течение 24-х недель. На 16-й неделе пациенты, не подходящие под критерии ACR20 (American College of Rheumatology — Американская коллегия ревматологов), переводились с 15 мг/неделю перорально на 15 мг/неделю подкожно и с 15 мг/неделю подкожно на 20 мг/неделю подкожно на оставшиеся 8 недель. По прошествии 24-х недель пациентов, удовлетворяющих критериям ACR20, было значительно больше в группе с подкожным введением (78%), нежели в группе с пероральным введением (70% соответственно). Пациентов, удовлетворяющих критериям ACR70 было также значительно больше — 41% и 33% соответственно. Пациенты с длительностью заболевания 12 месяцев и более показали еще более высокий ответ ACR20 – 89% против 63%.

По шкале ремиссии EULAR пациенты также отличались — 34% против 24%. При этом частота побочных эффектов не различалась между группами. Также не было обнаружено различий в толерантности больных к подкожной и пероральной формам MTX. Полученные

результаты свидетельствуют, что подкожное введение является значительно более эффективным, чем пероральное, при равных дозах [22].

Повышенная эффективность подкожных форм МТХ подтверждена в проспективном исследовании, проведенном на 92-х пациентах, принимавших в течение полугода отдельно пероральную и подкожную формы МТХ. Частота клинического ответа АСR20 была статистически значимо выше в группе с подкожным введением МТХ, чем в группе с пероральным введением (93% против 80% соответственно,  $p = 0,02$ ). Частота ответов АСR50 также была значимо выше в группе подкожного введения (89% против 72%,  $p = 0,03$ ) [8, 11-23].

По данным Stamp L.K. и соавт., повышенная эффективность подкожных форм введения МТХ объясняется существенным приростом концентраций в эритроцитах большого поли-глутаматных соединений PG3 – PG5, отвечающих за снижение активности заболевания [22].

По данным Islam M.S. и соавт. (2013г.), частота развития побочных эффектов при приеме подкожных и пероральных форм соотносятся как: тошнота — 37% и 63% соответственно, рвота — 11% и 30%, диспепсия — 29% и 48%, головокружение — 41% и 52%, алопеция — 72% и 85% [20]. О сниженном количестве побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) также сообщают Pichlmeier U. и соавт. [16] и Муравьев Ю.В. и соавт. [21]. С момента широкого распространения подкожного введения МТХ был проведен ряд исследований его преимуществ на национальном уровне.

Так, Crespo C. и соавт. исследовали клинические и экономические выгоды применения подкожной формы МТХ в сравнении с пероральным метотрексатом при лечении РА в Испании. На базе экспертных оценок и данных литературы была построена модель, позволяющая рассчитать отдаленную эффективность и выполнить анализ «стоимость-эффективность» применения подкожного МТХ. В качестве горизонтов эффективности использовались сроки в 5 лет и продолжительность жизни пациента. Эффективность выражалась в QALY (quality-adjusted life year — год жизни с учетом ее качества). Стоимость использования только парентеральной формы у одного пациента на один год QALY составила 25,173 — 35,807 тыс. евро в горизонте 5-ти лет, 19,056 — 25,351 тыс. евро в горизонте продолжительности жизни. Стоимость другого лечения составила в этих же горизонтах: 29,682 — 42,175 евро в горизонте 5-ти лет, 22,514 — 29,848 евро в течение продолжительности жизни. Исследователи заключили, что дополнительная стоимость подкожной формы МТХ по сравнению с пероральными формами будет компенсирована ее большей эффективностью, выраженной в QALY [23-25].

В проведенном открытом контролируемом рандомизированном 24-недельном сравнительном исследовании

## ВЫВОДЫ

Таким образом, по данным литературы, подкожное введение МТХ обладает лучшей эффективностью, чем пероральное введение, и дает большую частоту клинических ответов по критериям АСR20, АСR50 и АСR70. Частично это обуславливается особенностями его фармакокинетики. В рекомендациях по лечению РА

дования инъекционной и таблетированной форм метотрексата при ревматоидном артрите под руководством Е.Л.Насонова и соавторов в научно-исследовательском институте ревматологии РАМН оценивали преимущества и недостатки применения инъекционной лекарственной формы МТХ при РА. Результаты исследования показали, что подкожное введение МТХ более эффективно в такой же дозе в сравнении с пероральным приемом, быстрее вызывается лечебный эффект, реже вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты [21].

В английском исследовании MENTOR ретроспективно оценивалась частота продолжения приема подкожных форм МТХ при переходе на них в случае неэффективности пероральных форм или толерантности к ним. Средняя продолжительность приема пероральной терапии у пациентов, включенных в исследование, составила 6,6 лет. Переход на подкожные формы был обусловлен недостатком эффективности пероральных форм (50,5%), выраженности их побочных действий (43,9%), также по другим причинам в 5,6%. При этом, высокая частота продолжения подкожной терапии: 83% пациентов оставались на подкожном введении после 1 года приема, 75,2% после 2-х лет, 47% после 5-ти лет. Из всех пациентов, перешедших на подкожное введение, менее, чем 10% пациентов переведены на использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) вследствие недостаточного клинического ответа [27].

Частота приема пероральных и подкожных форм МТХ также исследовалась в США. На базе данных пациентов из программ обязательного и добровольного медицинского страхования США 2006 — 2011 годов. Число застрахованных по программе ОМС составило 20406 пациентов: из начавших принимать пероральный МТХ 32% не меняли МТХ на другой препарат и оставались на начальной дозе 7,5 мг/неделю или 10 мг/неделю, 39% использовали дозы более 20 мг/неделю. После 1 года приема и дальше 76% оставались на пероральном МТХ. Оставшаяся часть пациентов добавляла гидроксихлорохин (12%), сульфасалазин (5%), лефлюнамид (9%) или переходила на подкожное введение МТХ (4%). 19% пациентов, принимавших МТХ, начинали принимать ГИБП.

По программе добровольного медицинского страхования (ДМС) — 4048 пациентов: из начавших принимать МТХ 35% начинали также принимать ГИБП, в основном, антитела к фактору некроза опухоли (90%). Из них 22% не использовали МТХ в дозе более 15 мг/неделю. Как видно из данных исследования, титрование до высоких доз МТХ и переход на подкожное введение в США недооценены и производятся крайне редко [28].

подкожное введение фигурирует как начальная терапия МТХ либо как вариант выбора при неэффективности или толерантности к пероральным формам. Особо подчеркивается желательное использование подкожных форм МТХ до введения в терапию ГИБП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nasonov E.L. *Revmatologija: Klinicheskie rekomendacii (Rheumatology: Treatment guidelines)*, M.: GJeOTAR-Media, 2010, 90 p.
2. Marc C. Hochberg. *Rheumatology*, 6 edition. Elsevier Mosby, 2014, P.48-94.
3. Mercado F.B., Marshall R.I., Klestov A.C., Bartold P.M. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis, *J Periodontol*, 2001, No.72(6), pp.779-787
4. Mercado F.B., Marshall R.I., Klestov A.C., Bartold P.M. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*, 2000, No.27(4), pp.267-272
5. Symmons D, Turner G, Webb R et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, No.41, pp. 793- 800.
6. Kvien TK, Glennas A, Knudsdod OG et al. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo: results from a county register and a population survey, *Scand J Rheumatol*, 1997, No.26. pp. 412- 418.
7. Akar S, Birlik M, Gurler O et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey, *Clin Exp Rheumatol*, 2004, No.22, pp. 416 -420.
8. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001, *Ann Rheum Dis*, 2005, No.64. pp. 1427- 1430.
9. Spindler A, Bellomio V, Berman A et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina, *J Rheumatol*, 2002, No.29. pp.1166- 1170.
10. Mjasoedova S.E., Lesnjak O.M., Men'shikova L.V. Rasprostranennost' revmatoidnogo artrita v Rossii (po dannym jepidemiologicheskikh issledovanij) (The prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to epidemiological studies)), *Terapevticheskij arhiv*, 2010, No.82(5), pp.9-14.
11. Statisticheskij sbornik «Zdorov'e naselenija RK i dejatel'nost' organizacij zdavoohranenija v 2011 godu» (Statistical Yearbook "Health of Kazakhstan and activities of health care organizations in 2011"), Astana, 2012.
12. Togizbaev G.A., Shamitekov I.M., Bermagambetova G.N. Rasprostranennost' i social'naja znachimost' revmatoidnogo artrita v Respublike Kazahstan. (Prevalence and social significance of rheumatoid arthritis in the Republic of Kazakhstan), *Materialy I Evrazijskogo kongressa revmatologov, Almaty Respublika Kazahstan*, 2012, pp.102-105
13. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients, *Arthritis Rheum*, 2003, No.48, pp. 2750 – 2762.
14. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, No.39. pp. 28 – 33.
15. Afanas'ev I.A., Nikitina N.M., Rebrov A.P. Ocenka jeffektivnosti bazisnoj terapii revmatoidnogo artrita s pozitsii koncepcii Treat-to-target (Evaluating the effectiveness of the basic treatment of rheumatoid arthritis with pozitsii concept Treat-to-target), *Materialy i tezisy I Evrazijskogo kongressa revmatologov*, 2012, pp.14-15.
16. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med*, 1985, No.312(13), pp. 818 – 822.
17. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing, *J Rheumatol*, 1993, No.20(11), pp. 1845 – 1849.
18. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol*, 2004, No.31(4), pp. 645 – 648.
19. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate, *Clin Exp Rheumatol*, 2014, No.32(4), pp. 563 – 571.
20. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol*, 2006, No.33, pp.481-485.
21. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration, *Ann Rheum Dis*, 2014, No.73(8), pp. 1549 – 1551.
22. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial, *Arthritis Rheum*, 2008, No.58, pp. 73- 81.
23. Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis, *Mymensingh Med J*, 2013, No.22(3), pp. 483 – 488.
24. Murav'ev Ju.V., Denisov L.N., Alekseeva A.V., Murav'eva N.V., Nasonov E.L. et al. Otkrytoe kontroliruemoe randomizirovanoe 24-nedel'noe sravnitel'noe issledovanie in#ekcionnoj i tabletirovannoj lekarstvennyh form metotreksata pri revmatoidnom artrite (Open, controlled, randomized, 24-week comparative study of injectable and tablet formulations of methotrexate in rheumatoid arthritis), *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2011, No.5. pp. 58- 61.
25. 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, No.38. pp. 2540- 2547.
26. Crespo C, Brosa M, Galvan J, Carbonell J et al. Pharmacoeconomic analysis of Metoject (R) in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain, *Reumatol Clin*, 2010, No.6(4), pp. 203- 211.
27. Scott D, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study, *Scand J Rheumatol*, 2014, No. 5. pp. 1- 7.
28. Curtis JR, Zhang J, Xie F, Beukelman T. Use of Oral and Subcutaneous Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014.