

ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО
Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

Побочные эффекты метотрексата



*Ассистент кафедры терапии ФИПО
им. проф. А.И. Дядыка
Могилевская К.Э.*

«Побочные действия лекарственных препаратов в терапевтической практике»
Донецк, 12 февраля 2021 г.

Общие сведения о препарате

Метотрексат (МТ) – это антифолатный метаболит, который ингибирует синтез ДНК, репарацию и клеточную репликацию. Он обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, впервые был применен для лечения ревматоидного артрита (РА) и псориаза в 1951 году.

В настоящее время МТ получил статус «золотого стандарта» среди базисных противовоспалительных препаратов, используемых для лечения РА.

В основе механизма действия МТ лежат его антифолатные свойства. 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 венулы в зону воспаления.

Приведенные 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.

А.Н. Gerards и соавт. 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.

Smolen J, Landewé R, Breedveld F, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:492-509.

W. Wang, H. Zhou, L. Liu. Eur J Med Chem. 2018; 158: 502-516.

Gerards AH, de Lathouter S, de Groot ER et al. Rheumatology (Oxford). 2003; 42(10): 1189-96.

Кроме терапии РА и псориаза, МТ используется для индукции и поддержания ремиссии при болезни Крона, для лечения острого лимфобластного лейкоза, остеосаркомы, рака молочной железы, головы и шеи, лимфомы, рака легких, рака мочевого пузыря и трофобластических новообразований.

Однако химиотерапия МТ часто приводит к различным тяжелым токсическим явлениям, требующим снижения дозы или отмены препарата.

Сообщается, что почти 20-30% пациентов с РА прекратили использовать МТ в течение первого года терапии, потому что не могли переносить побочные эффекты, вызванные МТ, однако потенциал побочных эффектов мог сохраняться в течение 5 лет.

Kremer JM, Russell AS, Emery P, et al. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1826-1830.

Smolen J, Landewé R, Breedveld F, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 492-509.

Singh JA, Saag KG, Louis Bridges SJ, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68:1-26.

Побочные эффекты

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

1) **эффекты, связанные с дефицитом фолатов** (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%.

Каневская М.З., Гурская С.В. Современная ревматология. 2013;(4): 47-53.

W. Wang, H. Zhou, L. Liu. Eur J Med Chem. 2018; 158: 502-516.

Факторы риска побочных эффектов метотрексата и их взаимосвязь



W. Wang, H.Zhou, L. Liu. Eur J Med Chem. 2018; 158: 502-516.

Желудочно-кишечный тракт

По данным исследований, примерно от 20% до 70% пациентов с РА испытывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в течение первых 1-2 лет терапии, поэтому побочные эффекты со стороны ЖКТ считаются наиболее частыми при приеме МТ.

Установлено, что развитие гастроэнтерологических осложнений при приеме МТ связано с накоплением его полиглутаминированных метаболитов в слизистой оболочке ЖКТ.

Общие побочные гастроинтестинальные эффекты слабо выражены, включая тошноту, рвоту, диарею, расстройство брюшной полости и анорексию, и зависят от дозы.

*Tsukada T, Nakano T, Miyata T, Sasaki S. Case Rep Gastroenterol. 2013; 7: 470-475.
W. Wang, H. Zhou, L. Liu. Eur J Med Chem. 2018; 158: 502-516.
Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Arthritis Rheum. 2008; 58: 73-81.*

Тошнота и рвота обычно появляются через 1-8 дней после приема МТ и длятся 1-3 дня, но могут возникнуть в любой срок лечения. Необходима временная отмена препарата и переход на парентеральный путь введения.

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.

*Tsukada T, Nakano T, Miyata T, Sasaki S. Case Rep Gastroenterol. 2013; 7: 470-475.
W. Wang, H. Zhou, L. Liu. Eur J Med Chem. 2018; 158: 502-516.
Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Arthritis Rheum. 2008; 58: 73-81.*

Гепатотоксичность

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 прерывания лечения.

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. 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).

Ряд факторов может способствовать повышению гепатотоксичности МТ. Без существующих факторов риска у пациентов с РА, принимающих МТ, развитие гепатотоксичности отмечается редко.

Эти факторы риска включают: семейный анамнез наследственного заболевания печени, употребление алкоголя, имеющиеся заболевания печени, ожирение, сахарный диабет, отсутствие приема фолиевой кислоты, воздействие высоких доз гепатотоксических препаратов или химических веществ, гиперлипидемия, одновременное употребление других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), высокая общая доза метотрексата и длительность терапии.

Из-за распространенности гепатотоксичности МТ Американский колледж ревматологии опубликовал рекомендации по мониторингу МТ-индуцированной гепатотоксичности у пациентов с РА (***American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis***).

Пневмотоксичность

В отличие от других нежелательных явлений, ассоциированных с применением МТ, поражения дыхательной системы не связаны с дефицитом фолатов и встречаются более чем в половине случаев при относительно низких терапевтических дозах – менее 20 мг в неделю.

Одышка, непродуктивный кашель и лихорадка обычно начинаются от нескольких дней до нескольких недель после начала терапии, в редких случаях спустя месяцы или годы. При этом тяжесть течения заболевания не зависит от длительности приема и дозы МТ.

К факторам риска «метотрексатового» легкого относят сахарный диабет, гипоальбуминемию, поражения легких/плевры при РА в рамках системности патологического процесса, пожилой возраст, а также использование ранее других модифицирующих антиревматических препаратов.

Острые и подострые интерстициальные пневмонии являются наиболее частой формой неинфекционных осложнений терапии МТ. Формирование легочного фиброза, «сотового легкого», воздушных ловушек, обусловленных поражением бронхиол, встречаются редко. Легочные изменения при метотрексатовой пневмопатии носят диффузный характер либо преобладают в базальных отделах. Возможны разные патогистологические варианты «метотрексатового» легкого: гиперчувствительный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, эозинофильная пневмония и др..

Клинические признаки «метотрексатового» легкого малоспецифичны и проявляются у большинства пациентов непродуктивным кашлем, одышкой, в редких случаях лихорадкой и торакалгией. Подострые формы у 50% больных сопровождаются эозинофилией периферической крови. Симптоматика на начальном этапе заболевания может опережать его рентгенологические проявления, которые в течение первых недель могут отсутствовать. Затем поражение легких быстро прогрессирует с возникновением плотных диффузных альвеолярных затемнений и снижением легочного объема.



А



Б

Метотрексат-индуцированное заболевание легких у пациента с ревматоидным артритом: А — рентгенограмма грудной клетки; Б — компьютерная томография грудной клетки

MT-индуцированный пневмонит обычно регрессирует с добавлением или без кортикостероидов. Эозинофилия наблюдается в половине случаев и расценивается как реакция гиперчувствительности. Ее особенностью является то, что она не обязательно повторяется при последующих введениях. Примерно у одной трети пациентов еженедельно формируются гранулемы, идентифицированные при биопсии легких, что является необычным побочным действием по сравнению с другими химиопрепаратами. Иногда отмечается лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов, что может имитировать манифестацию саркоидоза.

Отмена MT и высокие дозы кортикостероидов способствуют, как правило, благоприятному исходу «метотрексатового» легкого. Вместе с тем летальность при остром «метотрексатовом» легком достигает 15%. Повторное назначение MT противопоказано, поскольку ассоциировано с более тяжелым поражением легких и летальным исходом.

Система кроветворения

Изменения гематологических показателей на фоне терапии МТ наблюдаются относительно редко (не более 1-3% случаев). Описаны случаи лейкопении, тромбоцитопении, мегалобластной анемии, панцитопении. Панцитопения является смертельно опасным осложнением терапии. Тяжесть цитопении коррелирует с кумулятивной дозой препарата, наличием почечной недостаточности, гипоальбуминемии, сопутствующей инфекции, дефицитом фолиевой кислоты, сочетанием МТ с другими средствами с антифолатной активностью. Вместе с тем прием фолиевой кислоты не исключает развития панцитопении.

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

Для предотвращения гематологической токсичности МТ необходимо контролировать средний корпускулярный объем эритроцитов (Mean Corpuscular Volume – MCV). Данный показатель достоверно отображает изменения параметров эритроцитов, вызванные МТ. Рекомендуется оценивать развернутый анализ крови как минимум за три месяца до начала терапии МТ, а также во время лечения МТ каждые 4-12 недель.

*Danila MI, Hughes LB, Brown EE, et al. Curr Rheumatol Rep. 2010; 12: 342-347.
Mameli A, Barcellona D, Marongiu F. Am J Ther. 2017; 24: 106-107.*

Сердечно-сосудистая система

Важное достоинство МТ, отличающее его от других БПВП, – снижение риска кардиоваскулярных осложнений, являющихся основной причиной преждевременной смерти больных РА. 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.

Было показано, что МТ оказывает прямое антиатерогенное действие и способен выводить холестерин из пенистых клеток в атеросклеротической бляшке.

Каневская М.З., Гурская С.В. Современная ревматология. 2013;(4): 47-53.

Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. N Engl J Med. 2019; 380: 752-762.

Moreira DM, Lueneberg ME, da Silva RL, Fattah T, Gottschall CAM. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017; 22: 538-545

Нефротоксичность

Поражение почек, связанное с МТ, довольно часто встречается у пациентов с РА. Основной проблемой нефротоксичности, вызванной низкими дозами МТ, является изначально сниженная функция почек у больных с РА. Поскольку более 90% МТ экскретируется почками, любая почечная дисфункция может вызвать замедление выведения МТ.

Таким образом, длительное повышение концентрации МТ в плазме может привести к заметному увеличению других токсических свойств препарата.

Растворимость МТ низкая в кислой среде рН, а растворимость его метаболитов 7-ОН-ТХ в 6-10 раз ниже, чем у МТ. Следовательно, МТ может осаждаться в почечных канальцах из-за его плохой растворимости в кислой моче и приводить к значительным повреждениям.

Gronroos M, Chen M, Jahnukainen T, Capitanio A, Aizman RI, Celsi G. Pediatr Blood Cancer. 2006; 46: 624-629.

Albrecht K, Müller-Ladner U. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28: 95-101.

Канцерогенность

Ряд описаний клинических случаев ассоциируют прием МТ с развитием различных типов рака, в основном лимфом и псевдолимфом.

Однако в настоящее время нет определенных доказательств, подтверждающих онкогенные эффекты МТ, поскольку аутоиммунный патогенез РА может частично способствовать риску рака у пациентов.

Инфекционные осложнения

Поскольку РА сам по себе может привести к иммунологическим нарушениям, до сих пор нет четких указаний на то, вызваны ли инфекционные осложнения приемом лекарств или нет. Однако в результате иммуносупрессивного эффекта МТ увеличивается как частота развития инфекционных заболеваний, так и их тяжесть.

Инфекционные осложнения, наблюдаемые у пациентов с РА, получающих лечение МТ, обычно представляют собой обычные бактериальные инфекции, герпес-вирусные поражения и оппортунистические инфекции, включая криптококкоз, цитомегаловирусную пневмонию, нокардиоз, пневмоцистную пневмонию и гепатиты, вызванные вирусом простого герпеса.

Для снижения риска инфицирования необходимо тщательно рассматривать возможность одновременного применения МТ с другими традиционными БПВП, подавляющими иммунитет.

Также пациентам не рекомендуется проводить вакцинацию, за исключением вакцины против гриппа и пневмококковой инфекции.

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.

Достаточно высокая эффективность препарата, возможность коррекции доз и низкая частота реакций непереносимости позволяют проводить терапию МТ непрерывно на протяжении многих лет.

Доза МТ должна быть индивидуализирована, а терапия ориентирована на подавление активности и прогрессирования заболевания.

Перед назначением МТ следует оценить факторы риска развития тяжелых побочных реакций, в том числе употребление алкоголя.



Благодарю за внимание!