

Изменение концентрации полиглутаматов метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом в ходе лечения и после отмены (анализ двух случаев)

Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова, Е.Ю. Самаркина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва



Г.И. Гриднева



Е.С. Аронова



Е.Ю. Самаркина

РЕЗЮМЕ

Введение. Динамика изменения концентрации полиглутаматов метотрексата (МТПГ) за последние 20 лет изучалась несколькими научными группами с использованием различных методов. По ряду причин результаты этих работ нельзя назвать однородными и уверенно проецировать на российскую популяцию больных ревматоидным артритом (РА). При этом терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата (МТ) с четко определенными целевыми значениями метаболитов мог бы являться крайне полезным инструментом в рутинной клинической практике.

Цель исследования. Охарактеризовать концентрацию МТПГ в динамике на фоне лечения и через 12 недель после отмены МТ. **Материалы и методы.** Двое больных ранним РА прослежены через 4, 12, 24 недели после назначения МТ, а также через 12 недель после его отмены вследствие появившейся на фоне лечения тошноты. На каждом визите производился анализ на содержание МТПГ методом тандемной хромато-масс-спектрометрии.

Результаты. На фоне лечения значительно преобладающим метаболитом являлись МТПГ с тремя и четырьмя остатками глутаминовой кислоты (так называемые длинноцепочечные), тогда как через 12 недель после отмены преимущественной фракцией являлся МТПГ 2.

Выводы. Низкие значения МТПГ 3 и МТПГ 4 при высоких значениях МТПГ 2 могут свидетельствовать о недавнем начале лечения или об отмене МТ в пределах ближайших 3 месяцев. При возникновении субъективных нежелательных реакций (НР) целесообразно рассмотреть возможность переключения на лекарственный аналог другого производителя.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтический лекарственный мониторинг, метотрексат, ревматоидный артрит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in methotrexate polyglutamate concentration in patients with rheumatoid arthritis during treatment and after discontinuation (review of two cases)

G.I. Gridneva, E.S. Aronova, E. Yu. Samarkina

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. The dynamics of changes in the concentration of polyglutamates of methotrexate (MTPG) over the past 20 years has been studied by several scientific groups using various methods. For a number of reasons, the results of these studies cannot be called uniform and cannot be confidently projected onto the Russian population of patients with rheumatoid arthritis (RA). At the same time, therapeutic drug monitoring of methotrexate (MT) with clearly defined target values of metabolites could be an extremely useful tool in routine clinical practice.

Purpose of the study. To characterize the concentration of MTPG in dynamics during treatment and 12 weeks after discontinuation of MT. **Materials and methods.** Two patients with early RA were traced 4, 12, 24 weeks after MT appointment, and also 12 weeks after its cancellation due to nausea that appeared during treatment. At each visit, an analysis was made for MTPG content by tandem gas chromatography-mass spectrometry. **Results.** Against the background of treatment, the significantly predominant metabolite was MTPG with three and four residues of glutamic acid (the so-called long-chain), while 12 weeks after discontinuation, MTPG 2 was the predominant fraction.

Conclusions. Low values of MTPG 3 and MTPG 4 with high values of MTPG 2 may indicate a recent initiation of treatment or MTB cancellation within the next 3 months. In the event of subjective adverse reactions (ADRs), it is advisable to consider the possibility of switching to a drug analogue of another manufacturer.

KEY WORDS: therapeutic drug monitoring, methotrexate, rheumatoid arthritis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Метотрексат (МТ) – препарат, относящийся к группе Антиметаболитов, в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита (РА) [1–3]. МТ – пролекарство, его превращение в активные метаболиты происходит внутри клеток, посредством присоединения остатков глутаминовой кислоты и образования МТ полиглутаматов (МТПГ) [4]. В такой форме МТ задерживается внутри клеток. На практике используется определение концентрации МТПГ в эритроцитах. Учитывая тот факт, что, по данным большинства работ, отсутствует связь между концентрацией различных МТПГ и развитием нежелательных реакций, ценность определения различных МТПГ обусловлена прежде всего возможностью прогнози-

ровать лечебный эффект МТ [5]. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) МТ разработан и успешно применяется в онкологии [6].

До настоящего времени в ревматологической практике не удалось создать валидированную модель, основанную на терапевтическом контроле МТ, которая позволила бы прогнозировать лечебный эффект и нежелательные реакции (НР) у больных РА, поэтому данный препарат по-прежнему назначается методом подбора дозы (следует начинать с дозы 10–15 мг в неделю с увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели до 20–30 мг в неделю в зависимости от эффективности и переносимости), на основании клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита [7].

Визит	4 недели лечения		12 недель лечения		24 недели лечения		12 недель после отмены	
Метаболит МТ	С., 71 год	Ю., 54 года	С., 71 год	Ю., 54 года	С., 71 год	Ю., 54 года	С., 71 год	Ю., 54 года
МТПГ 2	13,47	5,35	7,15	1,92	1,59	4,08	0,70	20,74
МТПГ 3	88,14	27,10	95,86	15,72	31,02	164,21	0,53	1,07
МТПГ 4	6,08	1,28	29,84	6,49	1,75	8,95	0,63	3,74

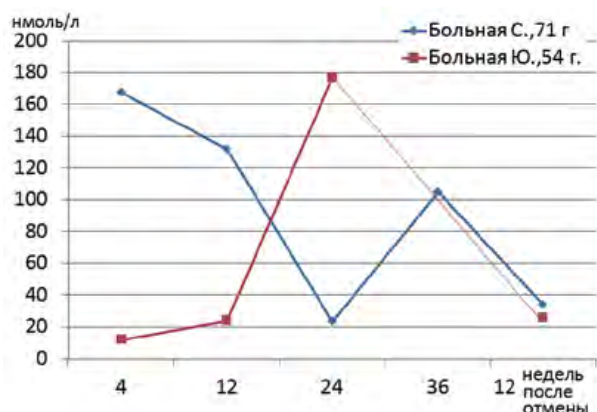


Рисунок 1. Динамика МТПГ 2–4 в эритроцитах на фоне лечения и через 3 месяца после отмены

Решить задачу персонализированного назначения МТ можно, имея в наличии технологию, которая позволяла бы отследить метаболизм применяемого лекарственного средства в определенных контрольных точках с достаточной достоверностью. Из известных методов биохимического определения концентрации МТПГ наиболее предпочтительным является использование масс-спектрометрии, сопряженной с жидкостной хроматографией (ВЭЖХ-МС-МС) – физико-химического метода определения вещества по отношению массы молекулы к заряду и времени выхода [8].

Для успеха длительной терапии крайне важным является, безусловно, четкое соблюдение предписаний врача. Изучая вопрос приверженности терапии, Kelley Brady в соавторстве с Thierry Dervieux установили, что уровень МТПГ 3 менее 5 нмоль/л в эритроцитах свидетельствует о грубых нарушениях схемы терапии или же невосприимчивости больного к МТ [9]. В этой же работе установлены пороговые значения для этого метаболита, которые соответствуют субтерапевтическому, промежуточному и терапевтическому уровням МТПГ 3.

Недавно было показано, что короткие перерывы (1–3 недели) в лечении не оказывают существенного влияния на концентрацию метаболитов МТ [10], а взаимосвязи концентрации МТПГ, по крайней мере у европейской популяции больных, с развитием НР не обнаружено [11–13].

Нами была разработана методика ТЛМ МТ у больных РА, с помощью которой мы имели возможность наблюдать изменения концентрации основных метаболитов МТ в динамике.

Представляем результат ТЛМ МТ в ходе лечения и после отмены у двух пациенток с диагнозом РА (согласно критериям ACR/EULAR – 2010), не принимавших ранее МТ.

Материалы и методы

Больная С., 71 год, продолжительность заболевания – 1 месяц. Больная Ю., 54 года, продолжительность заболевания – 6 месяцев.

Обе пациентки обратились в НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой в 2018 году. Обе страдали артериальной гипертензией II степени, обе проводилась терапия эналаприлом и бисопрололом; ни одна не получала ни статины, ни омега-3. Скорость клубочковой фильтрации превышала 60 мл/мин у обеих пациенток. Пациентки получали МТ в форме раствора для подкожного введения в дозе 20 мг в неделю. Через 4, 12 и 24 недели от начала терапии и через 3 месяца после отмены МТ производился забор венозной крови для определения концентрации МТПГ. В обоих случаях причиной отмены МТ было развитие нежелательных реакций в виде тошноты, вне зависимости от дозы препарата (больная С.), и выраженная тошнота в сочетании с недостаточной эффективностью МТ в дозе 20 мг в неделю (больная Ю.). Концентрации МТПГ с двумя, тремя и четырьмя остатками глутаминовой кислоты (МТПГ 2–4), определялись в эритроцитах методом tandemной хромато-масс-спектрометрии.

Результаты

Концентрация различных фракций метаболитов МТ (нмоль/л) через 4 недели для больной С. и больной Ю. наглядно представлена в таблице. Оказалось, что после отмены количество МТПГ 2–4 в эритроцитах у них снижается, но не до нулевых значений (рис. 1).

На примере биохимического портрета одной из больных, представленном на рисунке 2, хорошо видно, что на фоне лечения значительно преобладает количество МТПГ с тремя и четырьмя остатками, тогда как после отмены преимущество у МТПГ 2.

Больной С. был назначен лефлуномид в дозе 20 мг в сутки, однако в дальнейшем был отменен в связи с повышением артериального давления. В связи с невозможностью на момент наблюдения решить вопрос о назначении генно-инженерных биологических или таргетных синтетических препаратов и принимая во внимание эффективность назначаемого ранее МТ, лечащим врачом было принято решение возобновить терапию МТ в форме раствора для подкожного введения другого производителя. Доза не превышала 15 мг в неделю, состояние стабилизировалось, была достигнута низкая активность заболевания. За время последующего наблюдения (7 месяцев) тошнота не возникала.

Больной Ю. был назначен генно-инженерный биологический препарат, в качестве базисной терапии решено было также выбрать метотрексат другой фирмы-производителя. Доза не превышала 15 мг в неделю, состояние стабилизировалось, была достигнута ремиссия заболевания. Больная продолжала наблюдаться в НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой в течение 12 месяцев, тошнота не возникала.

Обсуждение

Представленные данные не только иллюстрируют динамику изменения концентрации различных МТПГ. Имея количественно представленный результат измерения уровня

различных фракций МТПГ, мы имеем возможность с большей точностью прогнозировать скорость ответа на МТ, к примеру, при повторном его назначении. Метод тандемной хромато-масс-спектрометрии все более широко внедряется в медицинскую практику, и в ближайшем будущем ТЛМ МТ, весьма вероятно, станет доступным методом, позволяющим прогнозировать лечебный ответ МТ на как можно более ранних сроках терапии. Необходимость корректировать базисную противовоспалительную терапию для уменьшения выраженности НР и не терять при этом лечебный эффект – наиболее частая ситуация в практике врача-ревматолога. При этой коррекции следует учитывать индивидуальную чувствительность к компонентам лекарственного препарата, которая определяет развитие НР.

Закключение

Тошнота – наиболее частая субъективная НР, возникающая при терапии МТ. С целью коррекции симптомов тошноты может быть выбрана тактика повышения еженедельной дозы фолиевой кислоты или временного снижения еженедельной дозы МТ [14], однако целесообразно также рассмотреть возможность переключения на лекарственный аналог, выпускаемый другим производителем, подобная тактика описана и широко используется в реальной клинической практике [15].

На фоне лечения значительно преобладающим метаболитом являлись МТПГ с тремя и четырьмя остатками глутаминовой кислоты (так называемые длинноцепочечные), тогда как через 12 недель после отмены преимущественной фракцией являлся МТПГ 2. Низкие значения МТПГ 3 и МТПГ 4 при высоких значениях МТПГ 2 могут свидетельствовать о недавнем начале лечения или отмене МТ в пределах ближайших 3 месяцев. Использование ТЛМ позволяет объективно оценить клиническую ситуацию у пациентов с недостаточным ответом на МТ и в конечном счете предпринять своевременные меры по коррекции терапии.

Список литературы / References

1. Насонов Е.А. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 557–571. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>. E.L. Nasonov Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (5): 557–571. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>
2. Romao V.C., Cahao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? BMC Medicine. 2013; (11): 17. DOI: 10.1186/1741-7015-11-17.
3. Favalli EG, Biggoggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologics era: still an anchor DRUG? Autoimmune Rev. 2014; (13): 1102–1108. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.026.
4. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? J Clin Invest. 1985 Sep; 76 (3): 907–12.
5. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Баймеева Н.В., Сыгырта В.С., Глухова С.И., Гусева И.А., Самаркина Е.Ю., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>

Сведения об авторах

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. E-mail: gigridneva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. E-mail: eugpoz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Самаркина Елена Юрьевна, м.н.с. лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний. E-mail: samarkinale@list.ru. ORCID: 0000-0001-7501-9185

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва

Автор для переписки: Гриднева Галина Игоревна. E-mail: galinakugno@rambler.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю. Изменение концентрации полиглутаматов метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом в ходе лечения и после отмены (анализ двух случаев). Медицинский алфавит. 2021; (33): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-35-37>

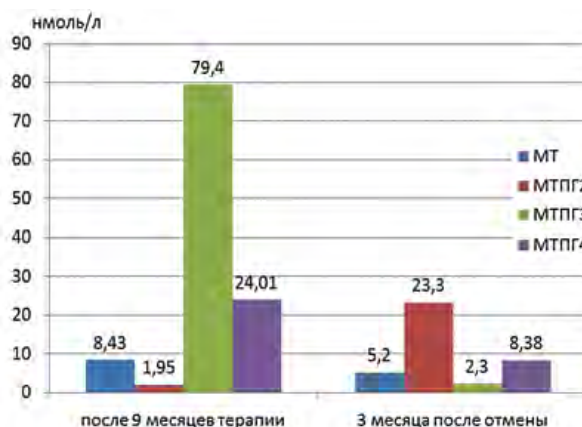


Рисунок 2. Больная С., 71 год. Соотношение метаболитов МТ в эритроцитах на фоне лечения и после отмены

- Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Baymееva N.V., Sygyrta V.S., Glukhova S.I., Guseva I.A., Samarkina E. Yu., Aronova E.S., Kudryavtseva A.V. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in erythrocytes and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
6. Стрижевская А.М., Головина Е.Г., Кулешова И.С., Дзампаев А.З., Байкова В.Н. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата при применении его в высоких дозах для лечения остеосаркомы у детей. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; (1): С. 5–9.
 7. Shizhevskaya A.M., Golovina E.G., Kuleshova I.S., Dzampanov A.Z., Baikova V.N. Therapeutic drug monitoring of methotrexate when used in high doses for the treatment of osteosarcoma in children. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2016; (1): pp. 5–9.
 7. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.А. Насонов, М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media. 2017; 464 s. ISBN 978-5-9704-4261-6.
 8. Woolf R.T., West S.L., Arenas-Hernandez M., Hare N., Peters van Ton A.M., Lewis C.M., Marinaki A.M., Barker J.N., Smith C.H. Methotrexate polyglutamates as a marker of patient compliance and clinical response in psoriasis: a single-centre prospective study. Br J Dermatol. 2012; 167 (1): 165–173. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10881.
 9. Brady K., Qu Y., Stimson D., Apilado R., Alexander R., Reddy S., Chitkara P., Conklin J., O'Malley T., Ibarra C., Dervieux T. Transition of Methotrexate Polyglutamate Drug Monitoring Assay from Venipuncture to Capillary Blood-Based Collection Method in Rheumatic Diseases. The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2019; 4 (1): 40–49.
 10. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Баймеева Н.В., Сыгырта В.С., Глухова С.И., Гусева И.А., Самаркина Е.Ю., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
 - Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Baymееva N.V., Sygyrta V.S., Glukhova S.I., Guseva I.A., Samarkina E. Yu., Aronova E.S., Kudryavtseva A.V. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in erythrocytes and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
 11. De Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (2): 408–414. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203725.
 12. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentric cross sectional observational study. Ann Rheum Dis. 2005; 64 (8): 1180–1185. DOI: 10.1136/ard.2004.033399.
 13. Sandhu A, Dhir V, Bhatnagar A, et al. High Methotrexate Triglutarate Level Is an Independent Predictor of Adverse Effects in Asian Indian Rheumatoid Arthritis Patients – A Preliminary Study. Ther Drug Monit. 2017; 39 (2): 157–63. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000375.
 14. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В. Тошнота – самая частая (субъективная) нежелательная реакция на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Современная Медицина. 2019; Ревматология № 1 (13): 79–81.
 - Gridneva G.I., Muravyev Yu.V. Nausea is the most common (subjective) adverse reaction to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Modern Medicine. 2019; Rheumatology No. 1 (13): 79–81.
 15. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Гриднева Г.И., Демидова Н.В. Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (5): 383–392. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-055>
 - Karatayev D.E., Luchikhina E.L., Gridneva G.I., Demidova N.V. Application of subcutaneous methotrexate from different manufacturers in real clinical practice: a comparative study. Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47 (5): 383–392. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-055>

Статья поступила / Received 11.11.21

Получена после рецензирования / Revised 23.11.21

Принята к публикации / Accepted 23.11.21

About authors

Gridneva Galina I., PhD Med, researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy. E-mail: gigridneva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Aronova Evgeniya S., PhD Med, researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy. E-mail: eugpoz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Samarkina Elena Yu., junior researcher, Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases. E-mail: samarkinale@list.ru. ORCID: 0000-0001-7501-9185

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Gridneva Galina I. E-mail: galinakugno@rambler.ru

For citation: Gridneva G.I., Aronova E.S., Samarkina E. Yu. Changes in methotrexate polyglutamate concentration in patients with rheumatoid arthritis during treatment and after discontinuation (review of two cases). Medical alphabet. 2021; (33): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-35-37>