



# Фармакогенетика – инструмент для оценки прогноза эффективности и безопасности метотрексата

Е.В. Арсеньев, П.О. Кожевникова, И.С. Дыдыкина, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

Для цитирования: Арсеньев Е.В., Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С. Фармакогенетика – инструмент для оценки прогноза эффективности и безопасности метотрексата // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-50-57

*Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику новых генно-инженерных биологических препаратов, основным средством при лечении ревматоидного артрита остается метотрексат. Метотрексат обладает наилучшим соотношением эффективности и безопасности среди базисных противовоспалительных препаратов. Однако высокая частота возникновения нежелательных реакций, развитие резистентности нередко становятся основной причиной его отмены. Известно, что эффективность и частота нежелательных реакций определяются прежде всего генетическими особенностями и способностью организма метаболизировать лекарственное средство, зависят от способа его введения и дозы. В статье приводятся данные о связи между полиморфизмом генов, определяющих активность ферментов, и эффективностью метотрексата, а также риском реализации его токсических свойств.*

**Ключевые слова:** метотрексат, фармакогенетика, полиморфизм генов, ревматоидный артрит

## Введение

Улучшение качества и увеличение продолжительности жизни страдающих ревматическими заболеваниями напрямую связаны с достижениями фармакотерапии. Одной из основных проблем лечения является рациональный выбор препарата и его оптимальной дозы, а также контроль эффективности и безопасности. Индивидуальная реакция паци-

ента на лекарственное средство во многом обусловлена генетическими особенностями. Изменение в структуре гена может влиять на белки, участвующие в фармакодинамике и метаболизме препарата. Новое направление клинической фармакологии – фармакогенетика позволяет с помощью генотипирования определить, какой препарат или какая доза являются наиболее эффективными и безопасными.

Метотрексат – цитостатический, базисный противовоспалительный препарат, применяемый при большом количестве ревматических заболеваний. В частности, он признан золотым стандартом для лечения ревматоидного артрита. Он может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикостероидами, стандартными базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами.

Метотрексат используют более 0,5 млн пациентов в мире [1]. В России в качестве монотерапии его применяют 58,6% включенных в общероссийский регистр больных ревматоидным артритом [2].

Эффективность метотрексата доказана в большом количестве рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и метаанализов таковых. При применении метотрексата отмечается наилучшее соотношение эффективности и токсичности по сравнению с использованием других базисных противовоспалительных препаратов [3]. Согласно результатам исследований, 53% пациентов принимали его более 12 лет. Отмена терапии была связана не с недостаточностью эффек-



та, а с развитием нежелательных реакций [4].

### История изучения и основные механизмы действия

Метотрексат относится к анти-метаболитам фолиевой кислоты. Препарат успешно используется в клинической практике с 1948 г., прежде всего в онкологии. Результаты двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований послужили основанием рекомендовать метотрексат для терапии ревматоидного артрита (США, 1988 г.) [5, 6]. Метотрексат обладает антифолатными свойствами [7]. Это основной механизм его действия. Фармакологическое действие низких (от 10 до 25 мг в неделю) доз, которые используются в ревматологии, связывают с противовоспалительной активностью полиглутаминированных метаболитов [8].

Глутаминированные метаболиты длительное время определяются в тканях, их концентрация в эритроцитах коррелирует с терапевтической эффективностью препарата и зависит от взаимодействия двух ферментов: фолилполиглутаматсинтетазы и его антагониста гамма-глутаматгидролазы. Определение активности этих ферментов прогностически важно для выбора индивидуальной тактики лечения [9].

Теоретически контроль концентрации метотрексата в эритроцитах позволил бы оптимизировать тактику ведения больного, установить целевые показатели внутриклеточной концентрации, спрогнозировать терапевтический эффект. Однако проведенные исследования не выявили закономерности между концентрацией глутаминированных метаболитов в эритроцитах и активностью заболевания или частотой развития нежелательных реакций [10, 11].

На уровень концентрации метотрексата может оказывать влияние уровень экспрессии мембранного белка Р-гликопротеина из семейства ABC-транспортёров, который принимает участие в элиминации

фолатов и антифолатов из клетки [12]. Кроме того, установлено, что на фоне низких доз метотрексата повышается высвобождение аденозина. Взаимодействуя со специфическими аденозиновыми рецепторами A2a на поверхности активированных нейтрофилов, он способен оказать существенное противовоспалительное воздействие [13]. Аденозин тормозит активацию и увеличение количества нейтрофилов. В 1983 г. обнаружено, что аденозин способен ингибировать супероксидный анион, продуцируемый нейтрофилами в ответ на действие факторов хемотаксиса (хемоаттрактант N-формил-метиониллейцил-фенилаланин) [14]. Еще одно важное свойство аденозина – способность изменять экспрессию молекул адгезии, таких как L-селектин и бета-2-интегрин. Циркулирующие нейтрофилы прилипают к стенкам сосудистого русла, мигрируют через посткапиллярные венулы в зону воспаления, где выступают в качестве потенциальных факторов эндотелиального повреждения, генерируя метаболиты кислорода. Помимо нейтрофилов аденозин воздействует через специфические рецепторы на моноциты и макрофаги, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа), хемокинов (макрофагального воспалительного протеина альфа) и производных оксида азота. Он также усиливает выработку противовоспалительного интерлейкина 10 и фактора роста эндотелия сосудов [15]. Таким образом, метотрексат обладает антипролиферативным и противовоспалительным эффектом за счет способности ингибировать ряд ключевых ферментов в метаболизме фолата, метионина, аденозина и, как следствие, синтеза ДНК [16].

### Фармакогенетика метотрексата

Как было сказано ранее, молекула метотрексата изменяет метаболизм фолиевой кислоты путем взаимодействия с внутриклеточ-

ными ферментами. От активности этих ферментов напрямую зависят поступление препарата в клетку, его внутриклеточный метаболизм и скорость выведения из клетки, а следовательно, концентрация препарата, обуславливающая как его эффективность, так и реализацию токсических свойств.

Известно, что помимо взаимодействия с собственными активаторами и ингибиторами на активность ферментов влияют конформационные изменения белковой структуры, в частности структуры активного центра. Последняя зависит от аминокислотной последовательности линейной цепочки, в свою очередь аминокислотный ряд – от полиморфизма генов. Таким образом, любые изменения в генах влияют на метаболизм метотрексата. Условно все ферменты можно разделить на несколько групп [17]:

- транспортеры, отвечающие за перенос препарата в/из клетки (SLC, ABC);
- ферменты, ответственные за образование активной полиглутаминированной формы (FPGS, GGH);
- фолатного пути (DHFR, MTHFD1, MTHFR, MTR, SHMT1);
- пути синтеза пиримидина (TS);
- пути синтеза пурина (ATIC, GART, GARS, PPAT);
- пути синтеза аденозина (AMPD1, ADA, ADORA2a).

### Фармакогенетика ферментов-транспортёров

#### SLC19A1

SLC19A1, известный как RFC1, представляет собой трансмембранный протеин, ответственный за транспорт фолатов и антифолатов, в частности метотрексата, через клеточную стенку. Этот транспортер экспрессируется в тканях многих органов, особенно в кишечнике, почках и плаценте, что обусловлено их выраженной функцией поглощения [18]. Существует несколько полиморфных вариантов гена SLC19A1. Наиболее изученной мутацией является замена гистидина (G) на аденозин (A) в позиции 80 (rs1051266). В результате этого



аргинин заменяется гистидином в кодоне 27 первого трансмембранного домена, обеспечивающего основную функцию фермента [19]. В нескольких исследованиях продемонстрировано влияние полиморфизма rs1051266 на эффективность терапии метотрексатом. Так, группа исследователей из Японии установила, что у больных ревматоидным артритом носительство аллеля G ассоциировалось со снижением активности транспортера, внутриклеточной концентрации метотрексата и, как следствие, эффективности терапии по сравнению с носительством аллеля A [20]. Аналогичные результаты получены в исследовании T. Dervieux и соавт. [21]. Лучший ответ на лечение метотрексатом отмечался у носителей аллеля 80A/A по сравнению с носителями аллеля 80G/G. В то же время в ряде работ зависимость эффективности метотрексата от полиморфизма rs1051266 не выявлена [22, 23]. Данные об ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs101266 с развитием нежелательных реакций противоречивы. P. Bohanec Grabar и соавт. обнаружили снижение риска общей токсичности метотрексата у гомозиготных носителей аллеля A [24, 25]. Однако A. Lima и соавт. зафиксировали увеличение частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [26]. Результаты других исследований не продемонстрировали подобной ассоциации [27, 28]. Полиморфизм rs2838956 может рассматриваться как фактор повышенного риска развития нежелательных реакций со стороны кожи. Так, P. Bohanec Grabar и соавт. выявили тенденцию к поражению кожи у носителей аллеля A [25]. Влияние полиморфизма rs2838956 на эффективность терапии метотрексатом не до конца изучено. Известно, что мутация происходит в интроне 5 и характеризуется заменой аденина на гуанин в позиции 707 [25]. Кроме того, получены данные о хорошей эффективности метотрексата у пациентов с полиморфизмом rs2838956 [27].

### ABCB1

Белок множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1), или P-гликопротеин 1, кодируется геном ABCD1 [29]. Он представляет собой энергозависимый однонаправленный транспортер. MDR1 локализуется на апикальной мембране многих эпителиальных, эндотелиальных клеток и лимфоцитов. Играет ключевую роль в абсорбции и распределении метотрексата в организме [28]. Одним из самых значимых однонуклеотидных полиморфизмов гена ABCB1 считается замена цитозина на тимин в 3435-м положении (rs1045642/C3435T) [30]. Полагают, что он может быть связан как с тяжестью токсичности, так и с эффективностью метотрексата при терапии ревматоидного артрита. M.C. de Rotte и соавт. отметили повышение эффективности метотрексата у носителей этой мутации. По мнению ученых, это обусловлено нарушением выведения метотрексата [31]. В то же время известно, что MDR1, локализованный на клеточной мембране CD4- и CD8-лимфоцитов, NK-клеток и их предшественников, регулирует транспорт ряда медиаторов воспаления, в частности биоактивных липидов. Связанное с мутацией C345T снижение активности MDR1 может сократить транспорт медиаторов воспаления и, как следствие, способствовать развитию хорошего терапевтического эффекта метотрексата [32]. В ряде фармакогенетических исследований продемонстрировано увеличение токсичности у T-гомозиготных пациентов [24]. J.C. Plaza-Plaza и соавт. отметили тенденцию к развитию нежелательных реакций у носителей аллеля C [33].

### ABCC1

Геном ABCC1 кодируется белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью 1 (MRP1). Этот трансмембранный протеин присутствует во всех отделах кишечника и формирует 17 трансмембран-

ных регионов [29]. Существует несколько вариантов полиморфизма гена ABCC1: rs35592, rs2074087, rs2230671. Каждый из них характеризуется замещением одного нуклеотида другим в определенном участке гена. Значение первых двух мутаций в отношении эффективности и безопасности терапии метотрексатом до конца не выяснено, поэтому требуется проведение дополнительных исследований. Влияние полиморфизма rs2230671 также окончательно не подтверждено. Однако G-гомозиготы имеют повышенный уровень мРНК в клетках, что может быть причиной увеличения дозы метотрексата [34]. Связь между токсическим эффектом метотрексата и геном ABCC1 не обнаружена [35].

### ABCC2

Ген ABCC2 кодирует синтез белка, связанного с множественной лекарственной устойчивостью 2 (MRP2). Он также известен как канальцевый мультиспецифический транспортер органических анионов [36]. В первую очередь продукт гена ABCC2 представлен на апикальной мембране гепатоцитов, а также в эпителиальных клетках тонкого кишечника и почек [37]. MRP2 является анионным конъюгатом и играет важную роль в транспорте как эндогенных, так и экзогенных соединений. Кроме того, с помощью этого белка осуществляется перенос некоторых лекарственных средств. В частности, для метотрексата и 7-гидроксиметотрексата MRP2 является основным путем элиминации из клетки, поэтому опосредованное мутациями гена ABCC2 изменение его активности имеет важное значение для развития нежелательных реакций. Так, замена G на A в 1249-м регионе (rs2273697) может приводить к увеличению токсического эффекта метотрексата. Согласно данным P. Ranganathan и соавт. [35], A-гомозиготы характеризовались повышенным риском поражения желудочно-кишечного





тракта при приеме метотрексата. Ученые выявили связь между высокой частотой поражения гепатобилиарного тракта и полиморфизмом G1058A (rs7080681). Кроме того, указано на высокую частоту осложнений со стороны печени у А-гомозигот.

#### ABCG2

Еще одним геном, который влияет на перенос метотрексата через мембрану клетки, является ABCG2. Последний участвует в синтезе представителя G-класса – белка, связанного с резистентностью рака молочной железы (BCRP) [38]. Экспрессия BCRP отмечена во многих тканях человеческого организма, включая клетки печени и почек [28, 37]. Наряду с развитием резистентности тканей опухоли к ряду препаратов в нормальных тканях BCRP ассоциируется с утилизацией некоторых субстратов, что предотвращает их накопление и токсическое влияние на организм [39]. Данный белок также участвует в формировании гематогематических барьеров, например гематоэнцефалического, гематоплацентарного и гематотестикулярного. В отсутствие гена ABCG2 элиминация метотрексата и 7-гидроксиметотрексата, а также полиглутаминированной формы метотрексата осуществляется BCRP [40]. Повышенная экспрессия BCRP отмечена на мембране макрофагов, представленных в синовиальной ткани у больных ревматоидным артритом. Кроме того, гиперэкспрессия гена ABCG2 связана с сохранением макрофагов в синовиальной ткани по окончании терапии метотрексатом [41]. Замена G на A в позиции 421 (C421A, rs2231142) соответствует замещению лизина на глутамин в положении 141 [42]. Подобное изменение структуры транспортера приводит к снижению его активности и ограничению возможности элиминации метотрексата из клетки [43], результатом чего является высокий риск общей токсичности от приема препарата [44].

#### Фармакогенетика ферментов пути метаболизма метионина и фолата

##### DHFR

Дигидрофолатредуктаза (DHFR) – один из ключевых ферментов метаболизма фолатов – является мишенью метотрексата. Ген DHFR локализуется на хромосоме 5q11 [45]. Наиболее часто встречающимися полиморфизмами гена DHFR считаются G473A (rs1650697) в 5'-нетранслируемой области и A35289G (rs1232027), расположенный вблизи от места инициации трансляции [46]. Необходимо отметить, что данные, указывающие на их связь с эффективностью или токсичностью метотрексата, отсутствуют. Однако при исследовании других полиморфизмов (rs12517451, rs10072026, rs1643657) обнаружено увеличение частоты развития побочных явлений у получавших метотрексат [27]. Кроме того, у пациентов с АА-генотипом полиморфизма A317G (rs408626) наблюдался менее благоприятный ответ на терапию [47].

##### MTHFD1

Метилтетрагидрофолатдегидрогеназа (MTHFD1) – фермент, кодируемый геном MTHFD1 и расположенный на хромосоме 14q24 [45]. Основным полиморфизмом гена MTHFD1 считается замена G на A в позиции 1958. В результате этой мутации вместо аргинина кодируется молекула глицина. В настоящее время точное значение этого полиморфизма не исследовано [28]. Тем не менее получены данные, указывающие на связь G1958A с развитием токсичности [48]. В других исследованиях такая связь отрицается [28].

##### MTHFR

Метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) выступает в качестве основного фермента, регулирующего метаболизм как фолата, так и метионина [49]. Ген MTHFR расположен на хромосоме 1p36. Изменение его активности имеет предопределяющее значение для результата терапии. В настоящее время среди множества известных полиморфизмов гена MTHFR наиболее изученными

и актуальными остаются C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131) [45]. Несмотря на активное изучение этих мутаций, получены противоречивые результаты. Так, неоднократно продемонстрировано, что у Т-гомозигот полиморфизма C677T высок риск возникновения нежелательных реакций на фоне терапии метотрексатом [33, 35, 50]. В других работах корреляция между полиморфизмом C677A и токсичностью не установлена [24, 46, 51]. Аналогичная ситуация складывается в отношении полиморфизма A1298A. В 2012 г. исследователи выявили, что у носителей генотипа CC частота развития нежелательных реакций была выше, чем у носителей генотипа AA [52]. Кроме того, у пациентов с полиморфизмом C677A отмечена высокая вероятность увеличения активности аминотрансфераз [51]. При проведении метаанализа установлена статистически значимая ассоциация общей токсичности при приеме метотрексата с наличием аллеля C, благоприятная роль генотипа CC у гомозиготных больных ревматоидным артритом [53]. Указывается также на ассоциированную с полиморфизмом эффективность терапии. Согласно данным Н. Хiao и соавт., пациенты с генотипами CC и AC лучше отвечали на терапию метотрексатом [50]. Кроме того, в исследовании Т. Като и соавт. у носителей генотипа AA после проведенной терапии активность болезни по DAS 28 была значительно ниже, чем у больных с другими генотипами [22].

##### MTR

В присутствии витамина B<sub>12</sub> синтез тетрагидрофолата происходит одновременно с формированием метионина при помощи метилтрансферазы (MTR) [49]. Ген MTR локализуется на хромосоме 1q43. Основным его полиморфизмом является замещение А на G в позиции 2756. На месте аспарагина в кодоне 919 синтезируется молекула глицина, что влияет на активность фермента [54]. В исследовании Y. Vecrun и соавт. у гомозиготных



пациентов с генотипом GG отмечена высокая частота развития нежелательных реакций [55]. В то же время J.A. Wessels и соавт. такую связь не выявили [56].

### Заключение

Несмотря на появление целого ряда лекарственных средств, метотрексат остается препаратом выбора у больных ревматического профиля в силу высокой эффективности. Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие препарата основано на индукции апоптоза быстропролиферирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов), ингибировании синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли альфа), усилении синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 4 и 10), подавлении активности металлопротеиназы.

В настоящее время интерес к изучению новых механизмов действия метотрексата сохраняется. Например, подавление пролиферации мононуклеарных клеток и синтеза

антител (ревматоидного фактора) В-лимфоцитами, синтеза интерлейкина 1, пролиферации эндотелиальных клеток и фибробластов, функциональной активности нейтрофилов, активности протеолитических ферментов в полости сустава, усиление синтеза антагонистов растворимых рецепторов интерлейкина 1 и растворимых рецепторов фактора некроза опухоли альфа. Актуальным является изучение участия метотрексата в подавлении Сук-зависимой активации В-клеток за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина 2). Определение роли метотрексата в блокировании сигнализации JAK-STAT, без влияния на другие сигнальные пути, связанные с фосфорилированием белков. Сохранение способности клеток реагировать на физиологическую стимуляцию JAK-2 эритропоэтином на фоне терапии метотрексатом [7]. Анализ данных реальной клинической практики, изучение факторов, определяющих эффективность, резистентность и токсичность терапии метотрексатом в зависимости от его

дозы, формы введения (перорально или подкожно), также остается актуальным. В частности, улучшить прогноз в отношении возникновения нежелательных реакций на фоне приема метотрексата, решить вопрос о персонализации его назначения позволят результаты исследований, проводимых в области фармакогенетики. Фармакогенетика позволяет установить связь между генотипом пациента и ожидаемой эффективностью проводимой терапии, что может способствовать выбору адекватной дозы метотрексата. На данный момент времени полученные результаты противоречивы, поэтому требуется проведение большего числа исследований с участием больших групп пациентов. ☼

*Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020).*

### Литература

1. Каневская М.З., Гурская С.В. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний // Современная ревматология. 2013. № 4. С. 47–53.
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 5. С. 472–484.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 5. С. 557–571.
4. Wluka A., Buchbinder R., Mylvagan M.A. et al. Long-term methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow-up of 460 patients treated in community practice // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 8. P. 1864–1871.
5. Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. Jr. et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial // Arthritis Rheum. 1985. Vol. 28. № 7. P. 721–730.
6. Weinblatt M.E., Trentham D.E., Fraser P.A. et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1988. Vol. 31. № 2. P. 167–175.
7. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 4. С. 421–433.
8. Cronstein B.N. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis // Pharmacology Rev. 2005. Vol. 57. № 2. P. 163–172.
9. Yamamoto T., Shikano K., Nanki T., Kawai S. Folylpolylglutamate synthase is a major determinant of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with rheumatoid arthritis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 35615.
10. Stamp L.K., Barclay M. Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile? // Rheumatology (Oxford). 2014. Vol. 53. № 6. P. 988–997.
11. Dervieux T., Orentas Lein D., Marcelletti J. et al. HPLC determination of erythrocyte methotrexate polyglutamates after low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. № 10. P. 1632–1641.
12. Pastore S., Stocco G., Favretto D. et al. Genetic determinants for methotrexate response in juvenile idiopathic arthritis // Front. Pharmacol. 2015. Vol. 6. ID 52.
13. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // Rheum. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 23. № 4. P. 739–755.
14. Cronstein B.N., Kramer S.B., Weissmann G. et al. Adenosine: a physiological modulator of superoxide anion generation by human neutrophils // J. Exp. Med. 1983. Vol. 158. № 4. P. 1160–1177.

# Метотрексат-Эбеве

более 20 лет  
клинического опыта  
в ревматологии<sup>1</sup>



## Индивидуальный подход к каждому пациенту: многообразии лекарственных форм и дозировок<sup>2</sup>

### Раствор для инъекций



### Таблетки



- Шприцы (предварительно заполненные) с автоматической системой защиты иглы
- Флаконы

**Торговое название препарата:** Метотрексат-Эбеве. **Международное непатентованное название:** метотрексат. **Лекарственная форма:** таблетки, раствор для инъекций. **Регистрационный номер:** П N015225/02, П N015225/03. **Показания к применению:** (таблетки) поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза; неходжкинские лимфомы; трофобластические опухоли; грибковидный микоз (далеко зашедшие стадии); ревматоидный артрит у взрослых; ювенильный артрит в форме полиартрита, при отсутствии ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); тяжелые формы псориаза у взрослых, при отсутствии ответа на другие виды терапии, включая фототерапию, ПУВА-терапию, терапию ретиноидами; (раствор для инъекций) трофобластические опухоли; острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты); нейролейкемия; неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому; рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома, остеогенная саркома и саркома мягких тканей; грибковидный микоз (далеко зашедшие стадии); тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии). **Противопоказания:** (таблетки и раствор для инъекций) повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность; злоупотребление алкоголем; нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия); тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция; сопутствующая вакцинация живыми вакцинами; язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе; беременность; период кормления грудью; одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой; (таблетки) детский возраст до 3 лет. **Побочные эффекты, зарегистрированные часто и очень часто:** опоясывающий герпес; лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, агранулоцитоз; головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезия; интерстициальный пневмонит/альвеолит (в том числе фатальный, вне зависимости от дозы и длительности терапии); стоматит, боль в области живота, потеря аппетита, тошнота и рвота (особенно в первые 24–48 ч. после начала лечения), диспепсия, диарея; повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови; развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия; экзантема, эритематозная сыпь, зуд кожных покровов; снижение клиренса креатинина.

1. Метотрексат-Эбеве, таблетки 2,5мг, зарегистрирован в Австрии в 1997 году.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метотрексат-Эбеве, П N015225/02, П N015225/03.

RU1808877568 Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.

ЗАО «Сандоз»  
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корпус 3  
Тел.: +7 (495) 660-75-09  
www.sandoz.ru

**SANDOZ** A Novartis  
Division





15. Haskó G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity // *Trends Immunol.* 2004. Vol. 25. № 1. P. 33–39.
16. Wessels J.A., Huizinga T.W., Guchelaar H.J. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* 2008. Vol. 47. № 3. P. 249–255.
17. Inoue K., Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2014. Vol. 29. № 1. P. 12–19.
18. Hinken M., Halwachs S., Kneuer C., Honscha W. Subcellular localization and distribution of the reduced folate carrier in normal rat tissues // *Eur. J. Histochem.* 2011. Vol. 55. № 1. P. e3.
19. Chango A., Emery-Fillon N., de Courcy G.P. et al. A polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia // *Mol. Genet. Metab.* 2000. Vol. 70. № 4. P. 310–315.
20. Hayashi H., Tazoe Y., Tsuboi S. et al. A single nucleotide polymorphism of reduced folate carrier 1 predicts methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2013. Vol. 28. № 2. P. 164–168.
21. Dervieux T., Lein D.O., Park G. et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the folate/purine synthesis pathway predict methotrexate's effects in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. 438.
22. Kato T., Hamada A., Mori S. et al. Genetic polymorphisms in metabolic and cellular transport pathway of methotrexate impact clinical outcome of methotrexate monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012. Vol. 27. № 2. P. 192–199.
23. Yanagimachi M., Naruto T., Hara T. et al. Influence of polymorphisms within the methotrexate pathway genes on the toxicity and efficacy of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 71. № 2. P. 237–243.
24. Bohanec Grabar P., Logar D., Lestan B. et al. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 64. № 11. P. 1057–1068.
25. Bohanec Grabar P., Leandro-Garcia L.J., Inglada-Perez L. et al. Genetic variation in the SLC19A1 gene and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients // *Pharmacogenomics.* 2012. Vol. 13. № 14. P. 1583–1594.
26. Lima A., Bernardes M., Sousa H. et al. SLC19A1 80G allele as a biomarker of methotrexate-related gastrointestinal toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients // *Pharmacogenomics J.* 2014. Vol. 15. № 6. P. 807–820.
27. Owen S.A., Hider S.L., Martin P. et al. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients // *Pharmacogenomics J.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 227–234.
28. Stamp L.K., Chapman P.T., O'Donnell J.L. et al. Polymorphisms within the folate pathway predict folate concentrations but are not associated with disease activity in rheumatoid arthritis patients on methotrexate // *Pharmacogenet. Genomics.* 2010. Vol. 20. № 6. P. 367–376.
29. Takano M., Yumoto R., Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine // *Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 109. № 1–2. P. 137–161.
30. Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T. et al. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity // *Pharmacogenetics.* 2001. Vol. 11. № 3. P. 217–221.
31. De Rotte M.C., Bulatovic M., Heijstek M.W. et al. ABCB1 and ABCC3 gene polymorphisms are associated with first-year response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* 2012. Vol. 39. № 10. P. 2032–2040.
32. Drozdziak M., Rudas T., Pawlik A. et al. The effect of 3435C>T MDR1 gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. № 11. P. 933–937.
33. Plaza-Plaza J.C., Aguilera M., Canadas-Garre M. et al. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis // *OMICS.* 2012. Vol. 16. № 11. P. 589–595.
34. Lee S.H., Lee M.S., Lee J.H. et al. MRP1 polymorphisms associated with citalopram response in patients with major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30. № 2. P. 116–125.
35. Ranganathan P., Culverhouse R., Marsh S. et al. Methotrexate (MTX) pathway gene polymorphisms and their effects on MTX toxicity in Caucasian and African American patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 4. P. 572–579.
36. Cherrington N.J., Hartley D.P., Li N. et al. Organ distribution of multidrug resistance proteins 1, 2, and 3 (Mrp1, 2, and 3) mRNA and hepatic induction of Mrp3 by constitutive androstane receptor activators in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300. № 1. P. 97–104.
37. Van Aubel R.A., Smeets P.H., Peters J.G. et al. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 3. P. 595–603.
38. Doyle L., Ross D.D. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) // *Oncogene.* 2003. Vol. 22. № 47. P. 7340–7358.
39. Maliepaard M., Scheffer G.L., Faneyte I.F. et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. № 8. P. 3458–3464.
40. Volk E.L., Schneider E. Wild-type breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) is a methotrexate polyglutamate transporter // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 17. P. 5538–5543.
41. Van der Heijden J.W., Oerlemans R., Tak P.P. et al. Involvement of breast cancer resistance protein expression



- on rheumatoid arthritis synovial tissue macrophages in resistance to methotrexate and leflunomide // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 3. P. 669–677.
42. Lv X., Zhang Y., Zeng F. et al. The association between the polymorphism rs2231142 in the ABCG2 gene and gout risk: a meta-analysis // *Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 33. № 12. P. 1801–1805.
  43. Zhang L., Spencer K.L., Voruganti V.S. et al. Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE Study // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 177. № 9. P. 923–932.
  44. Fung K.L., Gottesman M.M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1794. № 5. P. 860–871.
  45. Stamp L.K., Roberts R.L. Effect of genetic polymorphisms in the folate pathway on methotrexate therapy in rheumatic diseases // *Pharmacogenomics J.* 2011. Vol. 12. № 10. P. 1449–1463.
  46. Wessels J.A., de Vries-Bouwstra J.K., Heijmans B.T. et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 4. P. 1087–1095.
  47. Milic V., Jekic B., Lukovic L. et al. Association of dihydrofolate reductase (DHFR)-317AA genotype with poor response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012. Vol. 30. № 2. P. 178–183.
  48. Grabar P.B., Rojko S., Logar D. et al. Genetic determinants of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms in the adenosine pathway // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 5. P. 931–932.
  49. Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity // *Semin. Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 27. № 5. P. 277–292.
  50. Xiao H., Xu J., Zhou X. et al. Associations between the genetic polymorphisms of MTHFR and outcomes of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 728–733.
  51. Mena J.P., Salazar-Paramo M., Gonzalez-Lopez L. et al. Polymorphisms C677T and A1298C in the MTHFR gene in Mexican patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: implication with elevation of transaminases // *Pharmacogenomics J.* 2011. Vol. 11. № 4. P. 287–291.
  52. Choe J.Y., Lee H., Jung H.Y. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, C677T and A1298C, are associated with methotrexate-related toxicities in Korean patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. № 6. P. 1837–1842.
  53. Spyridopoulou K.P., Dimou N.L., Hamodrakas S.J. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with methotrexate toxicity: a meta-analysis // *Pharmacogenet. Genomics.* 2012. Vol. 22. № 2. P. 117–133.
  54. Matsuo K., Suzuki R., Hamajima N. et al. Association between polymorphisms of folate- and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma // *Blood.* 2001. Vol. 97. № 10. P. 3205–3209.
  55. Berkun Y., Abou Atta I., Rubinow A. et al. 2756GG genotype of methionine synthase reductase gene is more prevalent in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and is associated with methotrexate-induced nodulosis // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. № 8. P. 1664–1669.
  56. Wessels J.A., Kooloos W.M., De Jonge R. et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 9. P. 2830–2839.

## Pharmacogenetics – Instrument for Prognosis of the Efficacy and Safety of Methotrexate

Ye.V. Arsenyev, P.O. Kozhevnikova, I.S. Dydykina, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina\_is@mail.ru

*Despite the widespread integration of new genetically engineered biological products, methotrexate (MT) remains the primary tool in determining the treatment strategy for rheumatoid arthritis. MT is characterized by the best ratio of effectiveness and safety in comparison with other disease-modifying antirheumatic drug. However, the high incidence of adverse drug reactions (ADR), resistance to therapy is often the main reason for drug withdrawal. The effectiveness of MT and the frequency of ADR is determined primarily by the genetic characteristics of the patient and the body's ability to metabolize the drug. Depends on the method of administration and dose of the drug. The article summarizes new data demonstrating the relationship between the polymorphism of genes that determine the activity of enzymes and the effectiveness of methotrexate, as well as the risk of the toxic properties of the drug.*

**Key words:** methotrexate, pharmacogenomics, gene polymorphism, rheumatoid arthritis