

## **Иммуносупрессивные средства: Метотрексат (Methotrexate):**

### **Формы выпуска** (используемые в дерматологии)

Таблетки, покрытые оболочкой: 2,5, 5, 10, 20, 30 мг; готовый раствор для инъекций в градуированных шприцах: 10 мг/мл – 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 мл;

### **Фармакологическая группа вещества Метотрексат**

Антиметаболиты

### **Характеристика вещества Метотрексат**

Антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, гигроскопичен и неустойчив к действию света. Выпускается в виде лиофилизированной пористой массы от желтого до желто-коричневого цвета, растворимой в воде. Молекулярная масса 454,45.

### **Фармакология**

*Фармакологическое действие - противоопухолевое, цитостатическое, иммунодепрессивное.*

Ингибирует дигидрофолатредуктазу (ДФФ), превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, оказывающих ингибиторное действие не только на ДФФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид(АИКАР)трансамилазу.

Подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, в меньшей степени влияет на синтез РНК и белка. Обладает S-фазовой специфичностью, активен в отношении тканей с высокой пролиферативной активностью клеток, тормозит рост злокачественных новообразований. Наиболее чувствительны активно делящиеся клетки опухолей, а также костного мозга, эмбриона, слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевого пузыря.

Оказывает цитотоксическое действие, обладает тератогенными свойствами.

В исследованиях на канцерогенность обнаружено, что метотрексат вызывает хромосомные повреждения в соматических клетках животных и клетках костного мозга человека, но это не позволило сделать окончательные выводы о канцерогенности препарата.

Показана эффективность метотрексата при лечении бронхиальной астмы (стероидзависимой), болезни Крона, хронических язвенных колитов, грибovidного микоза (поздние стадии), синдрома Рейтера, ретикулярной эритродермии (синдром Сезари), псориатического артрита, ювенильного

ревматоидного артрита, для предотвращения реакций «трансплантат против хозяина».

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> и ниже быстро и полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность около 60%). У детей с лейкемией показатель абсорбции колеблется от 23 до 95%. Абсорбция значительно снижается при превышении дозы 80 мг/м<sup>2</sup> (возможно из-за эффекта насыщения). С<sub>max</sub> достигается через 1–2 ч при пероральном и через 30–60 мин при в/м введении. Прием с пищей замедляет время, необходимое для достижения С<sub>max</sub>, примерно на 30 мин, но уровень абсорбции и биодоступность не меняются.

После в/в или в/м введения быстро распределяется в пределах объема, эквивалентного общему объему жидкостей организма. Первоначальный объем распределения — 0,18 л/кг (18% массы тела), равновесный объем распределения составляет 0,4–0,8 л/кг (40–80% массы тела). 50–60% циркулирующего в сосудистом русле метотрексата связано с белками (главным образом с альбумином).

Через ГЭБ при приеме внутрь или парентерально проходит только в ограниченной степени (дозозависимо); после интратекального введения в значительных количествах поступает в системный кровоток. Секретируется в грудное молоко, проходит через плаценту (оказывает тератогенное действие на плод).

Метаболизируется в клетках печени и других клетках с образованием полиглутаматов (ингибиторы ДГФ и тимидилатсинтазы), которые могут конвертироваться в метотрексат под действием гидролаз. Частично метаболизируется кишечной микрофлорой (после приема внутрь). Незначительное количество полиглутаминированных производных удерживается в тканях длительное время. Время удерживания и продолжительность действия этих активных метаболитов зависит от типа клеток, ткани и вида опухоли. Незначительно метаболизируется (при приеме обычных доз) до 7-гидроксиметотрексата (растворимость в воде в 3–5 раз ниже, чем у метотрексата). Аккумуляция этого метаболита происходит при приеме высоких доз метотрексата, назначаемых для лечения остеосаркомы. Конечный T<sub>1/2</sub> дозозависимый и составляет 3–10 ч при введении низких и 8–15 ч — высоких доз метотрексата. 80–90% в/в введенной дозы выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в течение 24 ч, и менее 10% — с желчью. Клиренс метотрексата варьирует широко, снижается при высоких дозах.

Выведение препарата у больных с выраженным асцитом или выпотом в плевральную жидкость замедленно.

### **Применение вещества Метотрексат**

В дерматологии: рефрактерный псориаз (только при установленном диагнозе в случае резистентности к другим видам терапии), лимфомы кожи, другие злокачественные опухоли кожи;

Другие показания: хорионкарцинома матки, острый лимфолейкоз, опухоли ЦНС (лейкемоидная инфильтрация мозговых оболочек), рак молочной железы, рак головы и шеи, рак легких, мочевого пузыря, желудка; болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, ретинобластома, остеосаркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей; ревматоидный артрит.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность,
- иммунодефицит,
- анемия (в т.ч. гипо- и апластическая),
- лейкопения,
- тромбоцитопения,
- лейкоз с геморрагическим синдромом,
- печеночная или почечная недостаточность
- беременность и лактация (см. ниже)

### **Ограничения к применению**

- инфекционные заболевания,
- язвы полости рта и ЖКТ,
- перенесенные недавно операции,
- подагра или почечные конкременты в анамнезе (риск гиперурикемии), - пожилой и детский возраст
- одновременная вакцинация

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Противопоказано при беременности (может вызвать гибель плода или стать причиной врожденных уродств).

*Категория действия на плод по FDA — X.*

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

### **Побочные действия вещества Метотрексат**

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* энцефалопатия (особенно при введении множественных доз интратекально, а также у больных после облучения головного мозга), головокружение, головная боль, нарушение зрения, сонливость, афазия, боль в области спины, ригидность мышц задней части шеи, судороги, паралич, гемипарез; в отдельных случаях — утомление, слабость, спутанность сознания, атаксия, тремор, раздражительность, кома; конъюнктивит, избыточное слезотечение, катаракта, светобоязнь, корковая слепота (при высоких дозах).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы (кровообразование, гемостаз):* анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения (особенно Т-лимфоциты), гипогаммаглобулинемия, геморрагия, септицемия

вследствие лейкопении; редко — перикардит, экссудативный перикардит, гипотензия, тромбоэмболические изменения (артериальный тромбоз, церебральный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз почечной вены, тромбофлебит, легочная эмболия).

*Со стороны респираторной системы:* редко — интерстициальный пневмонит, фиброз легких, обострение легочных инфекций.

*Со стороны органов ЖКТ:* гингивит, фарингит, язвенный стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, затрудненное глотание, мелена, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение, энтерит, поражение печени, фиброз и цирроз печени (вероятность повышена у больных, получающих непрерывную или длительную терапию).

*Со стороны мочеполовой системы:* цистит, нефропатия, азотемия, гематурия, гиперурикемия или выраженная нефропатия, дисменорея, нестойкая олигоспермия, нарушение процесса оогенеза и сперматогенеза, фетальные дефекты.

*Со стороны кожных покровов:* кожная эритема, зуд, выпадение волос (редко), фотосенсибилизация, экхимозы, угревидные высыпания, фурункулез, шелушение, де- или гиперпигментация кожи, образование волдырей, фолликулит, телеангиэктазия, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона.

*Аллергические реакции:* лихорадка, озноб, сыпь, крапивница, анафилаксия.

*Прочие:* иммуносупрессия, редко — оппортунистическая инфекция (бактериальная, вирусная, грибковая, протозойная), остеопороз, васкулит.

### **Взаимодействие**

Усиленному и пролонгированному действию метотрексата, приводящему к интоксикации, способствует одновременное применение НПВС, барбитуратов, сульфаниламидов, кортикостероидов, тетрациклинов, триметоприма, хлорамфеникола, парааминобензойной и парааминогиппуровой кислот, пробенецида.

Фолиевая кислота и ее производные снижают эффективность.

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (производные кумарина или индандиона) и повышает риск кровотечений.

Препараты группы пенициллина снижают почечный клиренс метотрексата.

При одновременном применении метотрексата и аспарагиназы возможно блокирование действия метотрексата.

Неомицин (для приема внутрь) может снижать всасывание метотрексата (для приема внутрь).

Препараты, вызывающие патологические изменения крови, усиливают лейкопению и/или тромбоцитопению, если эти препараты оказывают такое же, как и метотрексат, действие в отношении функции костного мозга. Другие препараты, вызывающие угнетение функции костного мозга, или

лучевая терапия потенцируют эффект и аддитивно угнетают функцию костного мозга.

Возможен синергический цитотоксический эффект с цитарабином при одновременном использовании. При одновременном применении метотрексата (инtrateкально) с ацикловиром (парентерально) возможны неврологические нарушения. В сочетании с живыми вирусными вакцинами может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса, усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин.

### **Передозировка**

**Симптомы:** специфические симптомы отсутствуют.

**Лечение:** немедленное введение кальция фолината для нейтрализации миелотоксического действия метотрексата (внутрь, в/м или в/в). Доза кальция фолината должна быть по меньшей мере равна дозе метотрексата, ее необходимо ввести в течение первого часа; последующие дозы вводят по мере надобности. Увеличивают гидратацию организма, проводят ощелачивание мочи во избежание выпадения в осадок препарата и его метаболитов в мочевых путях.

### **Способ применения и дозы**

**Внутрь, парентерально** (в/м, в/в, внутриартериально, инtrateкально), в зависимости от показаний.

В тяжелых случаях генерализованного резистентного псориаза, включая псориазический артрит:

- парентерально (обычно – внутримышечно) 7,5–25 (до 30) мг метотрексата с недельным интервалом.

- внутрь (перед едой): обычно начальная доза — 2,5–5 мг, далее дозу постепенно увеличивают до 7,5–25 мг в неделю, еженедельная доза — 10–25 мг, максимальная суммарная доза — 25 мг в неделю. Обычно 2,5 мг метотрексата принимают 3 раза в неделю с 12-часовым интервалом и с перерывом в неделю (понедельник — утром и вечером, вторник — утром, далее — перерыв до следующего понедельника).

При злокачественных процессах дозу индивидуализируют в зависимости от вида опухоли, стадии заболевания, эффективности терапии, переносимости.

### **Меры предосторожности вещества Метотрексат**

Применяют под тщательным врачебным контролем. Для своевременного выявления симптомов интоксикации необходимо контролировать состояние периферической крови (количество лейкоцитов и тромбоцитов: сначала через день, затем каждые 3–5 дней в течение первого месяца, далее 1 раз в 7–10 дней, в период ремиссии — 1 раз в 1–2 нед), активность печеночных трансаминаз, функцию почек, периодически проводить рентгеноскопию органов грудной клетки. Терапию метотрексатом

прекращают, если число лимфоцитов в крови составляет менее  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , количество нейтрофилов — менее  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , количество тромбоцитов менее  $75 \cdot 10^9/\text{л}$ . Повышение уровня креатинина на 50% и более первоначального содержания требует повторного измерения клиренса креатинина. Возрастание уровня билирубина требует интенсивной дезинтоксикационной терапии. Исследование костномозгового кроветворения рекомендуется проводить до лечения, 1 раз в период лечения и по окончании курса.

Во время лечения в повышенных и высоких дозах необходимо следить за рН мочи (реакция должна быть щелочной в день введения и в последующие 2–3 дня). Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах сочетают с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки).

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать, в противном случае это может привести к развитию геморрагического энтерита.

При появлении признаков пульмональной токсичности (особенно сухой кашель без мокроты) лечение метотрексатом рекомендуется прекратить из-за риска, возможно, необратимого токсического действия на легкие.

С осторожностью назначают больным с нарушенной функцией печени и/или почек (дозы снижают).

Следует избегать применения алкоголя и препаратов, обладающих гепатотоксичностью, т.к. их использование при лечении метотрексатом увеличивает риск поражения печени; длительного пребывания на солнце.

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами, следует избегать контакта с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, с больными бактериальными инфекциями.

Соблюдать осторожность во избежание случайных порезов острыми предметами (безопасной бритвой, ножницами), избегать занятий контактными видами спорта или других ситуаций, при которых возможны кровоизлияние или травмы. Стоматологические вмешательства следует по возможности завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови.

У больных с нейтропенией при повышении температуры применение антибиотиков необходимо начинать эмпирически.

### **Особые указания**

Следует избегать зачатия во время лечения метотрексатом и после него (мужчинам — 3 мес после лечения, женщинам — не менее одного овуляторного цикла). После проведения курса лечения метотрексатом рекомендуется применение кальция фолината для уменьшения токсических эффектов высоких доз препарата.