

# Современная практика лечения метотрексатом ревматоидного артрита

Ю.В. Муравьев, Н.В. Елоева, В.В. Лебедева, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев  
murawyu@mail.ru

**Contact:** Yuri Vladimirovich Muravyev  
murawyu@mail.ru

Поступила 01.02.12

Метотрексат (МТ) был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами США для лечения ревматоидного артрита (РА) в качестве базисного противовоспалительного препарата (БПВП) в 1986 г. [1]. Прошло четверть века, и МТ постепенно получил широкое признание, став препаратом выбора и «золотым стандартом» лечения РА [2–5]. За это время существенно изменились и российские рекомендации по использованию МТ при РА.

Так, в руководстве 1989 г. его рекомендуется применять «при тяжелом торпидном течении РА – генерализованных суставно-висцеральных формах, псевдосептическом синдроме, при варианте, пограничном с системной красной волчанкой, и быстром прогрессирующем течении» по 2,5 мг 2 дня подряд (1-й день 1 раз, 2-й день 2 раза в сутки) с перерывом в 5 дней, всего 7,5 мг в неделю, длительно [6].

Издание 1997 г. предусматривает назначение МТ «первоначально по 7,5 мг 1 раз в неделю (по 2,5 мг с интервалом в 12 ч). После достижения клинического эффекта и развития стойкой ремиссии дозу можно снизить до 5 мг в неделю. Используют и внутримышечное введение МТ (10 мг 1 раз в неделю). При необходимости еженедельная доза препарата может быть увеличена до 10–15 мг» [7].

В рекомендациях 2005 г. отмечалось, что «при наличии факторов риска средством выбора является МТ (начальная доза 7,5 мг/нед) с быстрым (в течение примерно 3 мес) увеличением дозы до 20–25 мг/нед» [8].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России 2010 г. «начальная доза МТ составляет 10–15 мг/нед. Дозу увеличивают по 5 мг/нед каждые 4 нед до 20–30 мг/нед» [9]. Наконец, «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» 2011 г. предписывает назначение МТ по «7,5–15 мг/нед п/о дробно (максимально 17,5–25 мг/нед)» [10].

С целью оценки практики лечения МТ больных РА были подготовлены два опросника.

Один из них был предложен врачам, которые участвовали в заседании ревматологической секции Московского городского науч-

*Лекарства – не роскошь, не украшения, не конфеты, это жизненная необходимость.*

Профессор Т.И. Тольцман

ного общества терапевтов «Фармакотерапия аутоиммунных заболеваний» 6 декабря 2011 г. Заполнили его 48 врачей.

Второй заполнили 36 больных РА, получающих МТ и принявших участие в конференции для больных «Высокая инвалидизация при ревматических заболеваниях» в рамках Всемирного дня инвалида 14 декабря 2011 г.

Анализ полученных ответов показал, что для длительного лечения больных РА обычно назначают МТ в дозе 15 мг/нед, реже 10 мг/нед, еще реже 20 мг/нед (рис. 1). Больные РА при длительном лечении МТ также чаще получают его по 15 мг/нед (рис. 2). Среди ответов как врачей, так и больных не было указаний на применение МТ в дозе 25 мг/нед и более. Чем же руководствуются врачи, подбирая дозу МТ? На рис. 3 показано, что чаще всего – массой тела или площадью тела больного, гораздо реже – своей интуицией. Немаловажным является также промежуток времени от начала заболевания до назначения МТ. Согласно данным, представленным на рис. 4, более половины больных РА начинают получать МТ через год и более от начала болезни.

Таким образом, впервые проведенный параллельный опрос врачей, назначающих МТ, и больных РА, его принимающих, продемонстрировал современную практику применения препарата и определенные возможности оптимизации лечения им. Согласно цитируемым выше источникам, за прошедшие 25 лет в России рекомендуемая доза МТ официально увеличена с 7,5 до 25–30 мг/нед, т. е. практически в 4 (!) раза. Однако на практике он используется в гораздо более низкой дозировке. При этом нигде нет указаний о расчете дозы МТ, т. е. практически подбор дозы зависит от опыта врача. D.E. Furst и соавт. [11] установили в своей работе линейное нарастание эффективности МТ у больных РА при увеличении его дозы с 5 до 10 мг/м<sup>2</sup>, расчетная доза МТ, в зависимости от площади тела, колебалась в пределах 5–20 мг/нед. При назначении 20 мг/м<sup>2</sup> МТ расчетная доза составляла соответственно 25–35 мг/нед. Учитывая, что масса тела больных РА колеблется в широких пределах и нередко заметно отличается от средней, представляется целесообразным рассчитывать дозу МТ с учетом площади тела

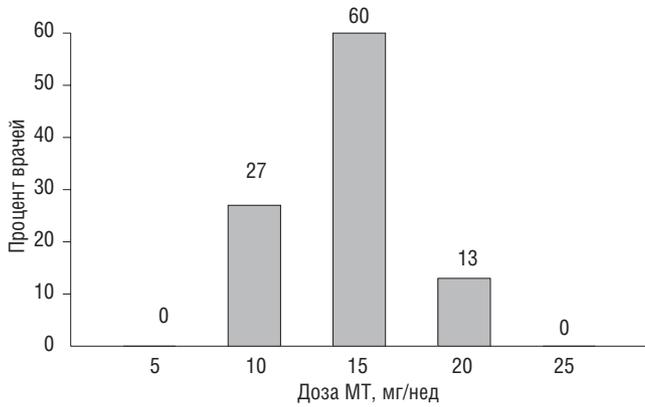


Рис. 1. Дозы МТ, обычно назначаемые врачом для длительного лечения (процент врачей)

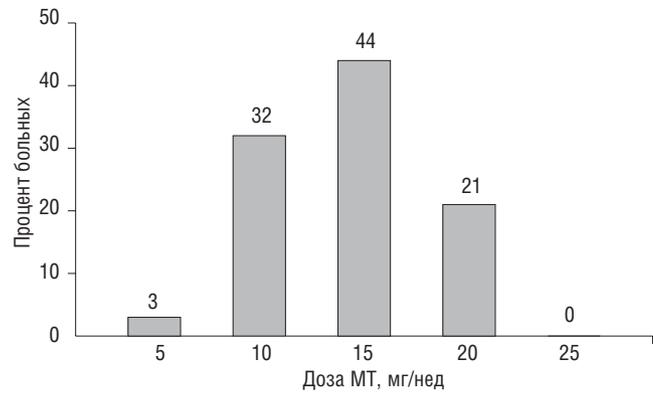


Рис. 2. Дозы МТ, которые больные РА обычно получают при длительном лечении (процент больных)

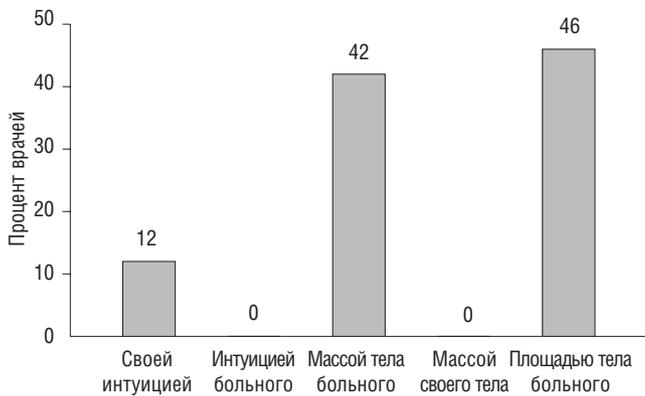


Рис. 3. Чем руководствуется врач, подбирая дозу метотрексата (процент врачей)

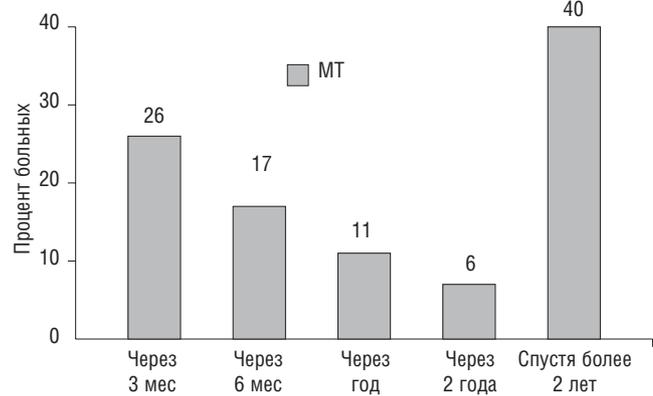


Рис. 4. Промежуток времени от начала заболевания до назначения МТ (процент больных)

больного. В ряде работ показано, что чем раньше будет назначен БПВП, в частности МТ, тем эффективнее будет лечение [12, 13]. Поэтому высокий процент отсроченного (1 год и более после начала заболевания РА) назначения МТ позволяет предполагать, что сокращение этого промежутка времени будет способствовать повышению эффективности лечения.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

## ЛИТЕРАТУРА

- Paulus H.E. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: methotrexate; guidelines for the clinical evaluation of antiinflammatory drugs; DMSO in scleroderma. *Arthr Rheum* 1986;29:1289–90.
- Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
- Tugwell P., Bennett K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987;107:358–66.
- Felson D., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthr Rheum* 1990;33:1449–61.
- Муравьев Ю.В. Практическое применение метотрексата при ревматоидном артрите. *Клин фармакол тер* 2010;1:91–6.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей/АМН СССР. М.: Медицина, 1989;303 с.
- Ревматические болезни: Руководство для врачей. Под ред.

1. Значительной части больных РА МТ назначается со значительным опозданием.

2. Несмотря на рекомендованное в официальных руководствах увеличение дозы МТ до 20–30 мг в неделю, большинство больных РА получают его в недостаточной дозировке.

3. Своевременное назначение МТ и применение оптимальной дозировки препарата могут способствовать повышению эффективности лечения больных РА.

- В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997;520 с.
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005;288 с.
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М.: Эхо, 2011;956 с.
- Furst D.E., Koehnke R., Burmeister L.F., et al. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16(3):13–20.
- Lard L.R., Visser H., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446–51.
- Nell V.P., Machold K.P., Eberl G. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906–14.