

Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА)

Каратеев Д.Е.¹, Лучихина Е.Л.¹, Демидова Н.В.¹, Гриднева Г.С.¹, Лукина Г.В.¹, Канонирова М.А.¹, Муравьев Ю.В.¹, Касумова К.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Новиков А.А.¹, Авдеева А.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Contact: Dmitry Karateev; dekar@inbox.ru

Поступила 19.02.16

Раннее назначение метотрексата (МТ), использование высоких (по стандартам ревматологической практики) доз препарата способствуют повышению эффективности терапии и уменьшению «тяжести» ревматоидного артрита (РА). Одним из важных достоинств МТ при лечении РА является возможность подбора дозы и путей введения (перорально или подкожно), что позволяет индивидуализировать лечение. Особое внимание в последнее время уделяется именно подкожной лекарственной форме МТ, применение которой создает предпосылки для существенного улучшения эффективности терапии РА. В статье приводятся данные исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите), касающиеся оценки результатов лечения РА при использовании подкожной формы МТ в качестве препарата «первого ряда» и разработки тактики ее применения при этом заболевании.

Материал и методы. В исследование включен 191 пациент с активным РА (34 мужчины, 157 женщин), из которых у 51,8% был очень ранний РА (длительность болезни <6 мес). 115 больных РА завершили 24-месячный период наблюдения, и их данные были проанализированы более детально.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты позволяют обосновать тактику лечения, основанную на назначении подкожной формы МТ (без предварительного использования его пероральной формы) пациентам с ранней стадией РА и с высокой активностью болезни, применяя стартовую дозу 15 мг/нед и проводя быструю эскалацию с достижением максимально переносимых доз за 4–8 нед, что позволяет добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) у большинства больных без применения глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; исследование РЕМАРКА.

Для ссылки: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138–144.

USE OF SUBCUTANEOUS METHOTREXATE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: THE REMARCA TRIAL

Karateev D.E.¹, Luchikhina E.L.¹, Demidova N.V.¹, Gridneva G.S.¹, Lukina G.V.¹, Kanonirova M.A.¹, Muravyev Yu.V.¹, Kasumova K.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Novikov A.A.¹, Avdeeva A.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The early administration of methotrexate (MTX) and the use of its high (by the rheumatology practice standards) doses contribute to the enhanced efficiency of therapy and the reduced severity of rheumatoid arthritis (RA). One of the important merits of MTX in the treatment of RA is the possibility of adjusting its dose and choosing its (oral or subcutaneous) administration routes, which makes it possible to individualize treatment. Particular emphasis has been recently placed just on a subcutaneous MTX formulation that creates prerequisites for substantially improving the efficiency of RA therapy. The paper gives the data of the REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis) trial assessing the results of RA treatment in the use of the subcutaneous MTX dosage form as a first-line drug and in the elaboration of management tactics for this disease.

Subjects and methods. The investigation included 191 patients (34 men and 157 women) with active RA; of whom 51.8% had very early RA (< 6 months' disease duration). 115 patients with RA completed a 24-month follow-up period; and their data were analyzed in more detail.

Results and discussion. The findings may substantiate treatment policy based on the prescription of subcutaneous MTX (without previously administering its oral formulation) in patients with early RA and high disease activity, starting the drug at 15 mg/week and rapidly escalating with the highest tolerable doses during 4–8 weeks, which allows remission (or low disease activity) in the majority of patients without using glucocorticoids and biological agents.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; REMARCA trial.

For reference: Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):138–144 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>

За последние 20 лет применение метотрексата (МТ) стало «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита (РА) [1–3]. Российские [4] и международные [5, 6] клинические рекомендации подтверждают эту позицию на основании обширных клинических данных с высоким уровнем доказательности. Раннее назначение МТ, использование

высоких (по стандартам ревматологической практики) доз препарата способствуют повышению эффективности терапии [7, 8] и уменьшению «тяжести» РА на популяционном уровне [9–12].

Одним из важных достоинств МТ при лечении РА является возможность подбора дозы и путей введения (перорально или подкожно).

но), что позволяет индивидуализировать лечение. Особое внимание в последнее время уделяется именно подкожной лекарственной форме МТ (ПК МТ), применение которой создает предпосылки для существенного улучшения эффективности терапии РА [13–19]. Именно ПК МТ позволяет полностью раскрыться потенциалу МТ, в первую очередь за счет повышения его биодоступности, достоверно более высокой, чем при пероральном применении, особенно в дозах выше 15 мг/нед [20–22]. ПК МТ продемонстрировал более высокую эффективность (и переносимость) при РА по сравнению с приемом пероральной формы (ПО) МТ, в том числе при «переключении» с одной лекарственной формы на другую [13–19, 23]. Результаты исследования РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артритe) показали, что применение ПК МТ позволяет выделить группу больных, у которых монотерапия ПК МТ приводит к быстрому (в течение 3 мес) достижению ремиссии (или низкой активности болезни) [24] при высокой безопасности и хорошей переносимости терапии [25].

В то же время вопрос об истинном месте ПК МТ в рамках современной стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели» – Treat to target) [26] остается не до конца решенным. Целью настоящего анализа материалов исследования РЕМАРКА являются оценка результатов лечения РА с использованием ПК МТ в качестве препарата «первого ряда» и разработка тактики применения ПК МТ при этом заболевании.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА (n=191)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (соотношение)	34/157 (1:4,6)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	52 [40,8; 60]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,8 [22,6; 30]
Курение (текущее и в анамнезе), n (%)	35 (18,3)
Употребление алкоголя (текущее и в анамнезе), n (%)	33 (17,3)
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [6; 18]
Больные с РА длительностью ≤6 мес, n (%)	99 (51,8)
РФ-позитивные, n (%)	153 (80,1)
АЦЦП-позитивные, n (%)	155 (81,2)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	26 (13,6)
II	149 (78)
III	13 (7)
IV	3 (1,6)
Функциональный класс, n (%):	
I	48 (25,1)
II	114 (59,7)
III	29 (15,2)
IV	0
ЧПС66, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 14]
ЧБС68, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [6; 17]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [20; 54,25]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [7,4; 49,1]
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,45 [4,8; 6,31]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [19,9; 40,6]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [18; 35]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,375 [0,91; 1,97]

Примечание. Ме – медиана, СРБ – С-реактивный белок.

Материал и методы

Критерии включения, исключения и план исследования РЕМАРКА подробно представлены в нашей предыдущей публикации [27]. Всего в настоящее время в исследование включен 191 пациент с активным РА (34 мужчины, 157 женщин), среди которых у 51,8% пациентов был очень ранний РА (длительность болезни <6 мес; табл. 1). Завершили 24-месячный период наблюдения и были проанализированы более детально 115 больных РА. В эту группу вошли 97 (84,3%) женщин, возраст на момент включения в исследование составил 51,5 [42,75; 60,0] года, длительность болезни – 6 [4; 12] мес. Большинство больных – 70 (60,9%) – имели длительность болезни (с момента появления первых симптомов) меньше 6 мес. Среди них было 96 (83,5%) позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), 99 (86,1%) позитивных по ревматоидному фактору (РФ), у 36 (31,3%) больных выявлялись эрозии в суставах (с учетом данных рентгенологического, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии), 95 (82,6%) имели II стадию по Steinbrocker, 18 (18,3%) курили, столько же пациентов регулярно употребляли небольшие дозы алкоголя, индекс массы тела (ИМТ) составил 26,12 [22,79; 29,52] кг/м². Активность РА у большинства пациентов была высокой, индексы активности [28] составили: DAS28-СОЭ=5,5±1,1, SDAI=29,6±13,3, CDAI=26,3±11,6. До включения в исследование 33 (28,7%) больных получали различные стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), из них: ПО МТ – 26 (22,6% от общего числа больных в группе; средняя доза 14,1±4,78 мг/нед), лефлуномид – 2 (1,7%), сульфасалазин – 2 (1,7%), гидроксихлорохин – 3 (2,6%).

Всем больным назначалась терапия МТ подкожно¹ в начальной дозе 10–15 мг/нед с эскалацией дозы до 20–30 мг/нед (в зависимости от переносимости). У части больных эскалация дозы ПК МТ проводилась по активной схеме, по сравнению с обычно рекомендуемой: стартовая доза составляла 15 мг/нед и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 1–2 нед. Таким образом, максимально переносимая доза обычно достигалась через 4–6 нед от начала терапии (группа быстрой эскалации дозы). У других пациентов начальная доза ПК МТ составляла 10 мг/нед и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 2–4 нед, максимальная доза достигалась за 8–12 нед (группа обычной эскалации дозы). Распределение по группам с быстрой и обычной эскалацией дозы проводилось случайным образом по мере поступления пациентов, однако учитывались анамнестические указания на патологию печени, почек, гепатотоксичность лекарственных препаратов в прошлом – при их наличии быстрая эскалация дозы не использовалась. Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в дозе ≥5 мг/нед (через 24 ч после приема МТ). Терапию корректировали каждые 3 мес (или ранее в случае неконтролируемой активности РА). В рамках протокола РЕМАРКА глюкокортикоиды (ГК) применялись преимущественно внутрисуставно; допускалось продолжение приема ГК, если больные получали перорально низкие дозы ГК до включения в исследование; всего 19 (16,5%) больных принимали ГК внутрь, доза – 6 [4; 8] мг/сут. При достижении ремиссии или низкой активности заболевания в сочетании с «хорошим» эффектом (снижение SDAI на 15–17 баллов и более

¹Методжент, раствор для подкожного введения (МедакГмбХ, Германия, ЛП-002499, 16.06.2014), МНН – метотрексат.

от первоначального значения) больные продолжали получать монотерапию ПК МТ. При отсутствии достижения этих результатов путем проведения врачебного консилиума на основании совместного решения врачей и пациента осуществлялся перевод пациента на комбинацию ПК МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли α (адалимумабом или цертолизумаба пэголом) или с абатацептом.

В соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями [24], больных обследовали каждые 3 мес, включая определение числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), подсчет индексов активности DAS28 с включением СОЭ (DAS28-СОЭ), упрощенного индекса активности болезни (Simplified disease activity index – SDAI), клинического индекса активности болезни (Clinical disease activity index – CDAI). Состояние клинической ремиссии определялось как значение этих индексов $\leq 2,6$; $\leq 3,3$ и $\leq 2,8$ соответственно, низкой активности заболевания – 2,61–3,2; 3,31–11; 2,81–10 соответственно.

В рамках лабораторной программы исследовались следующие биомаркеры: СОЭ по Вестергрену, сыровороточная концентрация СРБ (лабораторная норма до 5 мг/л) и РФ (IgM РФ) иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия); количественное определение АЦЦП в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (ИФА; Axis-Shield, Великобритания).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде $M \pm SD$ (средняя и стандартное отклонение). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, результаты представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий оценивали по критериям χ^2 , Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средние дозы ПК МТ за весь период наблюдения превышали 20 мг/нед и изменялись незначительно: через 3 мес – $22,17 \pm 3,92$ мг/нед, через 6 мес – $22,22 \pm 4,69$ мг/нед, через 12 мес – $22,58 \pm 4,37$ мг/нед, через 18 мес – $21,57 \pm 5,61$ мг/нед, через 24 мес – $21,72 \pm 4,47$ мг/нед. Отмена ПК МТ из-за нежелательных реакций (НР), преимущественно из-за повышения уровней печеночных ферментов и рецидивирующих инфекций в период между 4-м и 12-м месяцами лечения, имела место у 16 (13,9%) больных, которым в качестве стандартных БПВП назначали (индивидуально, в зависимости от переносимости) лефлуномид 20 мг/сут (у 10 больных) или сульфасалазин 2000–3000 мг/сут (у 6 больных).

В течение 24 мес монотерапия ПК МТ была продолжена у 37 больных, у которых высокая эффективность терапии сохранилась (или повысилась) в течение всего периода наблюдения. Комбинированная терапия МТ и ГИБП проводилась у 78 больных, включая всех больных, переведенных с ПК МТ на другие стандартные БПВП. Таким образом, за период наблюдения ПК МТ получали 99 (86,1%) больных, из них 37 (37,4%) – в виде монотерапии и 62 (62,6%) – в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). При дальнейшем анализе группа больных ($n=78$), получавших ГИБП в комбинации с ПК МТ (или другими БПВП), рассматривается в целом (в соответствии с принципом «intention to treat»). Для достижения ремиссии у 14 (12,2%) больных потребовалось переключение на другой ГИБП из-за недостаточной эффективности первого, у 6 (5,2%) – переключение на третий ГИБП и у одного больного (0,9%) – на четвертый ГИБП.

Сравнительная характеристика пациентов, получавших монотерапию ПК МТ и комбинированную терапию ПК и ГИБП, представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, пациенты, получавшие монотерапию ПК МТ, исходно достоверно отличались от пациентов из группы комбинированной терапии только меньшей продолжительностью болезни.

Как видно из рисунка, через 6, 12 и 24 мес частота ремиссии (по разным индексам) была достоверно выше у пациентов, продолжавших получать монотерапию ПК МТ, чем комбинированную терапию ПК МТ и ГИБП ($p < 0,05$ во всех случаях). В целом, в зависимости от использованных индексов активности, частота ремиссии через 1–2 года от начала лечения составила 54,1–62,2% в группе монотерапии ПК МТ и 32,1–46,2% в группе комбинированной терапии ПК МТ (БПВП) и ГИБП.

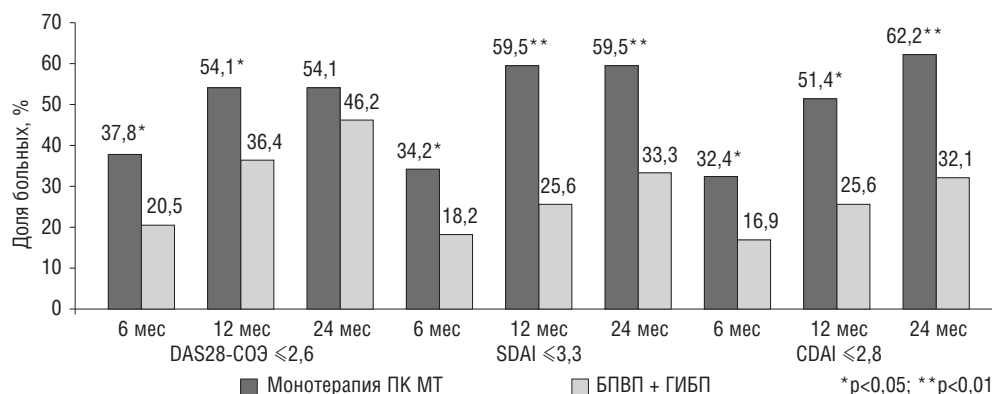
Функциональный индекс НАQ в группах монотерапии ПК МТ и ПК и ГИБП исходно не различался (см. табл. 1), но к 6-му и 12-му месяцам был достоверно ниже в первой группе: 0,375 [0,125; 0,88] против 0,94 [0,25; 1,25] ($p < 0,05$) и 0,13 [0; 1,125] против 0,625 [0,125; 1,25] ($p < 0,05$) соответственно. К 24 мес наблюдения достоверность различий между группами нивелировалась: индекс НАQ составил 0,238 [0; 0,656] против 0,4 [0; 1] соответственно ($p > 0,05$).

При анализе связи между скоростью эскалации доз ПК МТ и эффективностью терапии получены следующие результаты (табл. 3). Как видно из таблицы, среди больных с быстрой эскалацией дозы было достоверно больше пациентов, получающих монотерапию ПК МТ, чем среди больных со стандартной эскалацией дозы ($p < 0,01$). Доза ПК МТ в группах с обычной и быстрой эскалацией доз составила к 3 мес $22,4 \pm 4,8$ и $21,9 \pm 2,5$ мг/нед соответственно, через 6 мес – $22,3 \pm 5,7$ и $22,2 \pm 3,1$ мг/нед, через 12 мес – $22,6 \pm 4,9$ и $22,5 \pm 3,7$ мг/нед, через 24 мес – $22,5 \pm 4,4$ и $20,8 \pm 4,4$ мг/нед соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 2 Потребность в назначении ГИБП в зависимости от тактики применения ПК МТ

Показатель	Наблюдение в течение 12 мес (n=191)		Наблюдение в течение 24 мес (n=115)	
	монотерапия ПК МТ (n=69)	ПК МТ + ГИБП (n=122)	монотерапия ПК МТ (n=37)	ПК МТ + ГИБП (n=78)
Быстрая эскалация дозы ПК МТ vs стандартная	49,4% vs 25,0%*	50,6% vs 75%*	46,3% vs 19,7%*	53,7% vs 80,3%*
Быстрая эскалация дозы ПК МТ у пациентов с ранним РА vs остальные пациенты	68,1% vs 25,7%*	31,9% vs 74,3%*	66,7% vs 19%*	33,3% vs 81%

Примечание. * – $p < 0,01$.



Достижение клинической ремиссии по оценке с помощью разных индексов активности у больных с «хорошим» эффектом ПК МТ (n=37) и больных, получавших комбинированную терапию ПК МТ (БПВП) + ГИБП (n=78)

Быстрая эскалация дозы ассоциировалась с выраженным снижением индексов активности в течение первых 12 нед наблюдения. Снижение (Δ) исходного значения индексов активности через 3 мес наблюдения (разность между значением индексов через 3 мес и исходными значениями) составило в целом по группе: Δ DAS28 = 1,1 [0,5; 2,2]; Δ SDAI = -11,2 [5,6; 19,8]; Δ CDAI = 9,9 [4,0; 16,0]. При быстрой эскалации ПК МТ Δ DAS28 составило -1,5 [0,8; 2,8] по сравнению с -0,95 [0,2; 1,5] при обычной эскалации ($p<0,01$); Δ SDAI -15,4 [6,5; 24,3] против -10,0 [3,6; 24,3] соответственно ($p<0,01$); Δ CDAI -12,3 [5,0; 23,0] против 8,1 [2,2; 11,8] соответственно ($p<0,01$). Кроме того, быстрая эскалация дозы привела к более выраженному снижению уровня СРБ в сыворотке, который исходно в сравниваемых группах не различался — 21,5 [9,8; 41,4] и 30,0 [6,7; 50,3] соответственно ($p>0,05$), а к 6 мес от начала терапии составил 2,3 [0,9; 5,5] по сравнению с 4,4 [2,0; 9,8] ($p=0,05$). Таким образом, по нашим данным, два параметра достоверно ассоциированы с хорошим эффектом терапии ПК МТ и, соответственно, с отсутствием необходимости назначения ГИБП — короткая длительность болезни (<6 мес) до назначения ПК МТ и быстрая эскалация его дозы. Оба этих фактора сочетались у 33 (28,7%) больных. Действительно, среди этих пациентов у 22 (66,7%) наблюдался выраженный положительный эффект монотерапии ПК МТ, на фоне которой у них поддерживалась ремиссия (или низкая активность болезни) на протяжении всего 24-месячного периода наблюдения. При этом не было ни одной отмены ПК МТ из-за НР.

Обсуждение

Значение ПК МТ в ревматологии в последние годы постоянно растет. Согласно данным Общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ), среди больных РА, получавших МТ, 20,6% применяли его в подкожной форме [29]. Примечательно, что в США только около половины больных, которым инициировалось лечение ГИБП, при-

нимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% — подкожную форму МТ [11]. Это свидетельствует о более прогрессивном подходе к ведению пациентов с РА в России, чем в других странах мира. Помимо РА, ПК МТ все шире применяется при псориатическом артрите [30, 31].

В исследовании РЕМАРКА у пациентов с РА на фоне как монотерапии ПК МТ, так и комбинированной терапии ПК МТ и ГИБП достигнута высокая частота ремиссии, сохраняющейся на протяжении 2 лет наблюдения, что расширяет результаты, представленные в наших предыдущих публикациях [24, 27]. При этом наилучшие отдаленные результаты были получены у больных, у которых в течение первых 3 мес отмечено развитие ремиссии (или низкой активности) заболевания на фоне монотерапии ПК МТ. Результаты лечения у пациентов, которым проводилась комбинированная терапия ПК МТ и ГИБП, были несколько хуже (через 6 и 12 мес) и стали приближаться к результатам, полученным в группе монотерапии ПК МТ через 24 мес наблюдения, вероятно благодаря оптимизации терапии — «переключению» на другие ГИБП (вплоть до четырех ГИБП последовательно). Таким образом, отсутствие выраженного улучшения на фоне терапии ПК МТ может рассматриваться как признак лекарственной резистентности. Это соответствует материалам исследований других авторов, в которых было показано, что развитие ремиссии в течение первых 8–12 нед на фоне монотерапии МТ позволяет предсказать сохранение ремиссии через год. В то же время отсутствие ремиссии через 4–6 мес на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП ассоциируется с резистентностью к этой комбинации и свидетельствует о необходимости смены ГИБП [32–37].

Большой интерес представляют полученные нами данные, касающиеся оптимальной дозы ПК МТ и тактики эскалации дозы. В клинических рекомендациях [1] отражена наиболее распространенная позиция, основанная преимущественно на экспертных оценках [8, 23], согласно которой следует начинать лечение с ПО МТ (10–15 мг/нед) и постепенно повышать дозу препарата (2,5–5 мг/нед каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед. При этом «переключение» на ПК МТ признается целесообразным только при недостаточной эффективности ПО МТ. Обоснованием этих рекомендаций служат, в частности, фармакокинетические исследования, в ходе которых было показано, что у большинства больных РА плато эффективности достигалось при средней недельной дозе ПО МТ 15 мг/м², что соответствует примерно 15 мг/нед [20–22]. По данным M. Schiff

Таблица 3 Эквивалентные дозы ПО и ПК МТ [21]

Доза, мг	ПО МТ vs ПК МТ	Эквивалентная доза ПК МТ, мг
10	+21%	10
15	+14%	15
20	+31%	15
25	+41%	20

Таблица 4 Сравнительная эффективность ПК МТ и ПО МТ при РА

Источник, параметры эффективности	Длительность терапии, мес	ПК МТ, %	ПО МТ, %	p
J. Braun и соавт. [38]:				
ACR20, %	6	78	70	<0,05
ACR70, %	6	41	33	<0,05
G.S. Hazlewood и соавт. [39]:				
DAS28, M±m	3	3,49±1,50	3,92±1,48	0,002
DAS28 M±m	6	3,12±1,46	3,50±1,51	0,011
DAS28 M±m	9	2,79±1,37	3,23±1,53	0,005
смена терапии, %	12	49	77	<0,001
M.S. Islam и соавт. [40]:				
ACR20, %	6	93	80	0,02
ACR50, %		89	72	0,03
ACR70, %		11	9	0,72

и P. Sadowski [21], по биоэквивалентности доза ПК МТ 15 мг/нед соответствует дозе ПО МТ 20 мг/нед, а доза ПК МТ 20 мг/нед — дозе ПО МТ 25 мг/нед (табл. 3). Однако материалы контролируемых исследований (и их метаанализов) свидетельствуют о более высокой эффективности ПК МТ, чем ПО МТ в эквивалентных дозах (табл. 4), и об эффективности «переключения» на ПК МТ при недостаточной эффективности ПО МТ до назначения ГИБП (табл. 5). Это хорошо обосновывает выбор ПК МТ (а не ПО МТ) в качестве препарата «первого» ряда в рамках исследования РЕМАРКА, поскольку эффективное подавление воспаления именно в первые 6 мес от начала болезни является критичным в отношении отдаленного прогноза и менее вероятно при использовании ПО МТ, чем ПК МТ.

В целом, по нашим данным, развитие стойкого эффекта монотерапии ПК МТ ассоциируется, во-первых, с ранним назначением препарата (в первые 6 мес от появления симптомов РА), во-вторых, с быстрой эскалацией дозы (стартовая доза 15 мг/нед, достижение максимально переносимой дозы в течение 4–8 нед), в-третьих, с выраженным снижением индексов активности в течение первых 3 мес лечения.

Обсуждая механизмы более высокой эффективности ПК МТ по сравнению с ПО МТ, следует обратить внимание на молекулярные механизмы действия МТ, который представляет собой пролекарство и приобретает биологическую активность после проникновения и метаболизма в клетках-мишенях. Установлено, что под действием фермента фоллиполиглутамат синтетазы (и других фолат-зависимых ферментов), он превращается в активные формы — метотрексата полиглутамат (МТ-ПГ) [45, 46], которые проявляют противовоспалительную активность в течение длительного времени после элиминации препарата из кровяного русла. Имеются данные, что клинический эффект лечения МТ у больных РА коррелирует с концентрацией длинных цепей ПГ в клетках-мишенях [47–50]. Примечательно, что перевод пациентов с ПО МТ на ПК МТ приводит к увеличению содержания длинных цепей МТ-ПГ в клетках, что в свою очередь ассоциируется с существенным увеличением эффективности терапии [49, 50]. Это теоретически обосновывает полученные нами результаты о наиболее высокой эффективности быстрой эскалации дозы ПК МТ, обеспечивающей максимально быстрое накопление МТ-ПГ в клетках-мишенях, что является необходимым условием для оптимальной реализации противовоспалительного эффекта МТ.

Таким образом, материалы 24-месячного наблюдения больных с РА в рамках исследования РЕМАРКА по-

Таблица 5 Клинический эффект после «переключения» с ПО МТ на ПК МТ

Источник, параметры эффективности	Длительность терапии, мес	Эффект
J. Braun и соавт. [38]		
ACR20, %	2	30%
M.F. Bakker и соавт. [41]:		
снижение DAS28 (среднее)	1	0,3
	4	0,5
улучшение по DAS28, %	4	63%
H. Mainmann и соавт. [42]		
снижение DAS28 $\geq 1,2$, %	6	74%
D.G. Scott и соавт. [43]:		
длительность приема	12	83%
	24	75%
	60	47%
потребность в назначении ГИБП, %	12	5,2%
	24	8,5%
R.B. Muller и соавт. [44]:		
потребность в назначении ГИБП	50	47%
низкая активность заболевания	50	81,1%
ремиссия	50	69,7%

зволяют обосновать тактику лечения, основанную на назначении ПК МТ (без предварительного лечения ПО МТ) пациентам на ранней стадии РА, имеющим высокую активность болезни; применение высокой (15 мг/нед) стартовой дозы ПК МТ; необходимость быстрой эскалации дозы препарата до максимально переносимой (в течение 4–8 нед). Эта тактика позволяет добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) у большинства больных без применения ГК и ГИБП, что имеет принципиально важное значение для улучшения прогноза у пациентов с РА и вносит вклад в совершенствование стратегии («Лечение до достижения цели») в фармакотерапии РА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Romao VC, 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
- Favalli EG, Biggioggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologics era: still an «anchor» DRUG? *Autoimmune Rev*. 2014;13:1102-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.026
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39480
- Муравьев ЮВ. Дозирование метотрексата при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;5:456-9 [Muravyev YuV. Methotrexate dosage in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;5(4):456-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1260
- Visser K, Katchamart W, Losa E, et al. Multinational evidence based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086-93. doi: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094474
- Aganova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. 2016 May;75(5):867-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080. Epub 2015 May 13.
- Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2015;67:624-32. doi: 10.1002/acr.22510
- Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in United States. *Arthritis Care Res*. 2014;11:1604-11 doi: 10.1002/acr.22383
- Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:381-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204020
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53:421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
- Sharma P, Scott DG. Optimizing Methotrexate Treatment in Rheumatoid Arthritis: The Case for Subcutaneous Methotrexate Prior to Biologics. *Drugs*. 2015;75:1953-6. doi: 10.1007/s40265-015-0486-7
- Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:272-8.
- Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol*. 2015;34:201-5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9
- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
- Biachi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8
- Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.11.004
- Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
- Schiff M, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Suppl 10. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/oral-to-subcutaneous-methotrexate-dose-conversion-strategies-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis/>
- Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:563-71.
- Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение):1-24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Suppl):1-24 (In Russ.)].
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
- Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371-4 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE,

- Luchikhina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-4 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
26. Smolen JS, Breedvald FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
 27. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология, 2013;51:117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
 28. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p.].
 29. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
 30. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376-80 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
 31. Chiaravalloti AJ, Strober BE. The use of self-administered subcutaneous methotrexate for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:929-31.
 32. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone; finding from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014;41:1922-34. doi: 10.3899/jrheum.131238
 33. Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39:1326-33. doi: 10.3899/jrheum.111171
 34. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:990-6. doi: 10.3899/jrheum.100935
 35. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol*. 2010;37:723-9. doi: 10.3899/jrheum.090776
 36. Gulfe A, Kristensen LE, Geborek P. Six and 12 weeks treatment response predicts continuation of tumor necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis: an observational cohort study from southern Sweden. *J Rheumatol*. 2009;36:517-21. doi: 10.3899/jrheum.080509
 37. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35. doi: 10.1002/art.22943
 38. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
 39. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 15. pii: annrheumdis-2014-206504. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
 40. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. 2013;22:483-8.
 41. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis. Post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1849-52. doi: 10.1136/ard.2009.124065
 42. Mainmann H, McClaren E, Heycocks S, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29:1093-8. doi: 10.1007/s10067-010-1500-9
 43. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond or tolerate oral methotrexate; the MENTOR study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:470-6. doi: 10.3109/03009742.2014.910312
 44. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):28-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
 45. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985;76:907-12. doi: 10.1172/JCI112088
 46. Муравьев ЮВ. Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2015;53(3):308-11 [Muravyev YuV. New possibilities for monitoring methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):308-11 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-308-311
 47. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49:2337-45. doi: 10.1093/rheumatology/keq216
 48. De Rotte MCFJ, den Boer E, de Jong PHP, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725
 49. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2540-7. doi: 10.3899/jrheum.110481
 50. Becker ML, van Haaandel L, Gaedigk R, et al. Analysis of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with juvenile idiopathic arthritis. Effect of route of administration on variability in intracellular methotrexate polyglutamate concentrations. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1803-12. doi: 10.1002/art.27434