

# Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом

Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Галина Игоревна Гриднева; [gigridneva@mail.ru](mailto:gigridneva@mail.ru)

**Contact:** Galina Gridneva; [gigridneva@mail.ru](mailto:gigridneva@mail.ru)

Поступила 20.06.16

**Цель** исследования — оценка безопасности и эффективности монотерапии больных ревматоидным артритом (РА) метотрексатом (МТ) в форме раствора для подкожного введения (ПК МТ) с использованием расчетного дозирования

**Материал и методы.** В 12-месячное проспективное контролируемое исследование включены 106 больных ранним РА, которым назначался ПК МТ. Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках общеинститутской программы РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите).

**Результаты и обсуждение.** При монотерапии ПК МТ в течение 12 мес цель лечения (ремиссия или низкая активность) достигнута у 68% больных активным РА, которые не нуждались в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). У 36% больных лечение сопровождалось возникновением нежелательных реакций (НР), явившихся основанием для полной его отмены у 8%. Лечебный эффект ПК МТ зависел от индекса массы тела (ИМТ) и более выражен у больных с нормальными его значениями ( $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>), нежели при избыточной массе тела или ожирении. Частота развития НР не зависела от длительности заболевания и массы тела больного, получающего ПК МТ. Добавление ГИБП к монотерапии ПК МТ не привело к увеличению частоты НР. При раннем РА эффект был лучше при назначении ПК МТ в комбинации с низкими дозами пероральных глюкокортикоидов.

Полученные результаты показали целесообразность интенсивного применения МТ в дозах, рассчитанных на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела, зависимость лечебного действия и независимость частоты и тяжести НР от ИМТ больного.

**Ключевые слова:** метотрексат; оптимизация; ревматоидный артрит; индекс массы тела; РЕМАРКА.

**Для ссылки:** Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Лучихина ЕЛ и др. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):41-47.

## ISSUES OF OPTIMIZATION OF METHOTREXATE THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Karateev D.E.

**Objective:** to evaluate the safety and efficiency of monotherapy with methotrexate (MTX) solution for subcutaneous injection (SC MTX), by using the estimated dosing, in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** A 12-month prospective controlled study enrolled 106 patients with early RA who were given SC MTX was conducted at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the framework of the REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis) program.

**Results and discussion.** 12-month SC MTX monotherapy could achieve the treatment goal (remission or low disease activity) in 68% of the patients with active RA who did not need biological agents (BAs). In 36% of the patients, the treatment caused adverse reactions (ARs) that were the basis for its complete discontinuation in 8%. The therapeutic effect of SC MTX depended on body mass index (BMI) and was more pronounced in patients with its normal values ( $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>) than in those with overweight or obesity. The incidence of ARs did not depend on the duration of the disease and the weight of a patient receiving SC MTX. Addition of BAs to SC MTX monotherapy did not lead to an increase in the frequency of ARs. In early RA, the effect was better when SC MTX was used in combination with low-dose oral glucocorticoids.

The findings showed the expediency of intensively using SC MTX at the doses calculated per 1 m<sup>2</sup> of the body surface, the dependence of therapeutic action and the independence of the frequency and severity of ARs from the patient's BMI.

**Key words:** methotrexate; optimization; rheumatoid arthritis; body mass index; REMARCA.

**For reference:** Gridneva GI, Muravyev YuV, Luchikhina EL, et al. Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):41-47 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-41-47>

В настоящее время перспективным направлением в ревматологии представляется совершенствование схем применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) при РА; ключевым среди них признан метотрексат (МТ) — эффективный, относительно безопасный и фармакоэкономически выгодный препарат, являющийся «золотым стандартом» терапии ревматических заболеваний [1]. Перечисленные характери-

стики оправдывают его использование для проведения ранней «агрессивной» и при этом достаточно гибкой терапии [2, 3], соответствующей принципам современной стратегии лечения РА. Однако до 36% больных вынуждены отменять МТ, в первую очередь из-за нежелательных реакций (НР) [4, 5].

Показано, что эффективность МТ в форме для перорального приема мало предсказуема в связи с выраженными фармакоки-

нетическими колебаниями [1], в отличие от парентеральных форм. Кроме того, эффективная концентрация активных метаболитов МТ – полиглутаматов – быстрее достигается при парентеральном введении [6]. МТ в форме раствора для самостоятельного подкожного (ПК) введения зарегистрирован в России относительно недавно (в 2009 г.). Эта лекарственная форма имеет ряд преимуществ (обеспечивает точность дозировки, независимость от медицинского персонала, практически сводит к нулю вероятность развития осложнений, связанных с нарушением стерильности при инъекциях) и активно изучается в настоящее время.

**Цель** исследования – оценка безопасности и эффективности монотерапии больных РА МТ в форме раствора для ПК введения с использованием расчетного дозирования.

**Материал и методы**

В данное проспективное исследование включены 106 больных (85 женщин, 21 мужчина) активным РА (DAS28-СОЭ >3,2), с длительностью болезни от 1 до 53 мес (в среднем 11,8±10,9 мес), в возрасте от 22 до 74 лет (средний возраст – 51,9±12,8 года), не получавших ранее ПК МТ, в соответствии с критериями включения в исследование РЕМАРКА [7]. У 47 из них длительность РА составляла <6 мес, у 59 – от 6 до 53 мес. Наблюдение про-

водилось согласно программе РЕМАРКА, следуя принципу лечения до достижения цели (Treat-to-Target) [8]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все больные подписали согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Применение БПВП и глюкокортикоидов (ГК) больными с разной длительностью РА до включения в исследование представлено в табл. 2.

Больные обследовались при включении в исследование, через 3, 6 и 12 мес от начала лечения; при возникновении НР или коррекции дозы проводились промежуточные визиты. Во время визита определялось: число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, общая оценка активности заболевания больным (ООАБ) и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценивался функциональный статус по индексу НАQ. Выполнялся общеклинический анализ крови с подсчетом форменных элементов, измерением уровня гемоглобина и СОЭ по Вестергрену, определялось содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, билирубина и его фракций, альбумина и его фракций, электролитов, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). До начала лечения проводились электрокардиография (ЭКГ), рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. На всех этапах активность заболевания определялась с помощью индексов DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI [9].

Всем больным в качестве БПВП назначался ПК МТ (Методжект™ – Metoject 10 мг/мл, производство MEDAC, Германия) в начальной дозе 10–15 мг/нед. Доза препарата повышалась на 5 мг каждые 1–2 нед до достижения целей терапии, достижения максимально допустимой дозы (30 мг/нед) или развития НР. Всем больным назначалась фолиевая кислота (ФК) в дозе ≥5 мг/нед в любой день (дни), кроме дня введения ПК МТ. Допускалось введение ГК (бетаметазона) внутрисуставно не чаще чем два раза в 3 мес и пероральный прием ГК в дозе ≤10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). По мере необходимости допускалось применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в средних терапевтических дозах (в подавляющем большинстве случаев – нимесулид 100–200 мг/сут).

За основу для определения границ персонального «терапевтического окна» были взяты рекомендации D.E. Furst и соавт. [10], которые предложили рассчитывать дозу МТ в миллиграммах на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела, начиная лечение с 10 мг/м<sup>2</sup>. Верхней границей индивидуального интервала дозирования условно считали 15 мг/м<sup>2</sup>, так как при дальнейшем увеличении возникает вероятность превысить максимально допустимую дозу (30 мг/нед), фигурирующую в отечественных и зарубежных рекомендациях [11, 12]. Соответствующий расчет проводился автоматически с использованием калькулятора, составленного нами в программе Microsoft Excel. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле R. Mosteller:

$$\text{Площадь поверхности тела (м}^2\text{)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \cdot \text{рост (см)}}{3600}$$

**Таблица 1** Характеристика больных РА, включенных в исследование

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	85 (80)
Мужчины, n (%)	21 (20)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	54 [45; 61]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили]	26,3 [23,1; 30,3]
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили]	1,8 [1,71; 2,03]
Длительность заболевания на момент включения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [5; 14]
Длительность РА ≤6 мес, n (%)	47 (44)
Длительность РА >6 мес, n (%)	59 (56)
РФ+, n (%)	84 (79)
АЦЦП+, n (%)	87 (82)
DAS28-СОЭ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [4,7; 6,2]
DAS28-СОЭ, M±δ, баллы	5,5±1,1
3,2 <DAS28-СОЭ ≤5,1, n (%)	15 (14%)
DAS28-СОЭ >5,1, n (%)	91 (86)
НАQ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,50 [1,0; 1,875]
НАQ, баллы, M±δ	1,43±0,66

**Таблица 2** Терапия до включения больных в исследование, n (%)

Препарат, доза, режим приема	Длительность РА	
	≤6 мес	>6 мес
МТ внутрь или внутримышечно (10–15 мг/нед)	4 (9)	10 (17)
Другие БПВП (сульфасалазин 1500–2000 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут)	3 (6)	20 (34)
ГК внутрь от 1 до 8 мг метилпреднизолона в сутки	6 (13)	12 (20)

Эффективность терапии оценивали по динамике индекса DAS28. Ремиссия заболевания определялась по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2011 г. [13] и по значению индекса DAS28 (<2,6) [9]. Всем больным с недостаточным лечебным эффектом монотерапии ПК МТ в достаточной лечебной дозе назначался генно-инженерный биологический препарат (ГИБП). Наиболее частой причиной назначения ГИБП были НР, в большинстве случаев сочетавшиеся с неэффективностью ПК МТ, которая констатировалась консилиумом экспертов индивидуально в каждом конкретном случае на основании комплекса данных (сохранение высокой активности заболевания по DAS28 либо SDAI, отсутствие эффекта по критериям EULAR, а также если при лечении МТ в высокой дозе в течение  $\geq 12$  нед не были достигнуты конечные цели терапии).

НР присваивался код и определялась тяжесть по 4-балльной шкале по классификации T. Woodworth и соавт. [14]. Причинно-следственная связь НР с МТ оценивалась по шкале С.А. Nagano и соавт. [15].

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Statistica 10.0.

### Результаты

В исследование включено 106 больных РА. У 103 из них монотерапия МТ проводилась  $\geq 3$  мес, у 71 –  $\geq 6$  мес и у 50 –  $\geq 12$  мес. В остальных случаях МТ был отменен из-за НР или назначалась комбинированная терапия. У 37% больных, которым назначался ГИБП, длительность РА составляла  $\leq 6$  мес, у 63% – 6 мес и более. Среди лиц, которым были назначены ГИБП, статистически значимо меньшее количество больных получали ГК перорально на всех этапах лечения ( $p=0,04$  для 3 мес;  $p=0,02$  для 6 мес;  $p=0,07$  для 12 мес). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) больных, получавших ГИБП, было выше, чем у тех, кому проводилась монотерапия ПК МТ ( $p=0,04$  для 3 мес;  $p=0,05$  для 6 мес;  $p=0,06$  для 12 мес). Количество НР и доза ПК МТ (разовая, фактическая расчетная и кумулятивная) не различались в группах больных, получавших ГИБП и монотерапию МТ.

Из 50 больных, которым в течение 12 мес не потребовалось назначения ГИБП, 34 (68%) достигли целевого значения DAS28-СОЭ (табл. 3).

Оценку эффективности МТ в расчетной дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> в неделю проводили на каждом этапе исследования. Значения ЧПС, DAS28, DAS28-СРБ, лечебный эффект по DAS28, CDAI, SDAI, HAQ, EQ, частота ремиссии по ACR/EULAR 2011, результат лечения (активность по DAS28-СОЭ) статистически значимо не различались в группах больных, достигших либо не достигших расчетной целевой дозы 10 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Мы расширили гипотезу D.E. Furst и соавт. о том, что нижней границей целевой расчетной дозы является 10 мг/м<sup>2</sup>, повысив эту планку до 12,5 мг/м<sup>2</sup>. Больные были соответственно перераспределены на две группы: группа А (n=31) с расчетной фактической дозой  $\geq 12,5$  мг/м<sup>2</sup> в неделю и группа Б (n=75) с расчетной фактической дозой <12,5 мг/м<sup>2</sup> в неделю. После 3 мес лечения значения СРБ и HAQ в группе А (n=31) были достоверно ниже, чем в группе Б (n=75): соответственно 3,2 [0,8; 8,7] и 8,5 [2,65; 15,3] мг/мл ( $p=0,038$ ); 1,125 [0,5; 1,7] и 0,75 [0,25; 1,125] ( $p=0,04$ ). После 6 мес лечения больные группы А (n = 23) по сравнению с группой Б (n=48) статистически значимо демонстрировали: меньшее значение DAS28-СРБ (2,4 $\pm$ 0,8 и 3,1 $\pm$ 1,3;  $p=0,0043$ ), более выраженное снижение DAS28 (3 $\pm$ 1,1 и 2,1 $\pm$ 1,4;  $p=0,0004$ ); меньшее значение CDAI (6,6 $\pm$ 5,4 и 10,5 $\pm$ 9;  $p=0,04$ ) и более выраженное снижение CDAI (25 $\pm$ 11 и 17,7 $\pm$ 14,1;  $p=0,0084$ ); меньшее значение ЧПС (0,5 [0; 1,5] и 2 [0,5; 3];  $p=0,046$ ); меньшее число НР [1 (4,8%) и 14 (29%) соответственно;  $p=0,02$ ]. Кроме того, ни у одного больного из группы А не выявлено отсутствие эффекта по критериям EULAR, тогда как в группе Б у 12% больных эффект отсутствовал. После 12 мес лечения различий между группами по терапевтическому эффекту не выявлено. В группе А (n=21) по сравнению с группой Б (n=29) достоверно реже выявлялись НР: 3 (14%) и 12 (41%) соответственно ( $p=0,039$ ). Итоговая частота отмен ПК МТ в этих группах не различалась. За все время исследования дозы  $\geq 12,5$  мг/м<sup>2</sup> в неделю достигли 49 (46 %) больных.

Были исследованы возможные факторы прогноза хорошего ответа на лечение по EULAR (по аналогии с метаанализом V.C. Romao и соавт. [16]). Для этого были выделены две группы: в первую вошли 46 больных с хорошим эффектом (n=46), во вторую – 57 больных с умеренным лечебным эффектом либо отсутствием лечебно-

Таблица 3 Проводимое лечение и его эффективность, n (%)

Показатель	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
Монотерапия ПК МТ:				
всего	106 (100)	103 (97)	71 (67)	50 (47)
длительность РА $\leq 6$ мес	47 (100)	47 (100)	35 (74)	27 (57)
длительность РА >6 мес	59 (100)	56 (95)	36 (61)	23 (39)
Изменения терапии:				
отмена ПК МТ из-за НР	0	3 (3)	12 (11)	12 (11)
назначение ГИБП	0	3 (3)	23 (22)	42 (40)
другое	0	0	0	2 (2)
Эффективность монотерапии ПК МТ:				
достигнута низкая активность (DAS28-СОЭ <3,2):				
длительность РА $\leq 6$ мес	–	17 (36)	26 (74)	18 (69)
длительность РА >6 мес	–	20 (34)	17 (47)	16 (66)
достигнута ремиссия (DAS28-СОЭ <2,6):				
длительность РА $\leq 6$ мес	–	9 (19)	15 (43)	13 (48)
длительность РА >6 мес	–	8 (14)	11 (31)	6 (26)

Таблица 4 Характер и частота развития НР, связанных с ПК МТ

Наименование	Число НР	Доля от числа всех НР, % (n=48)	Доля от числа всех больных, % (n=106)
Повышение уровня АСТ и/или АЛТ	12	25	11
Тошнота	8	17	8
Постдозовые реакции	6	13	6
Алопеция	5	10	5
Инфекции	3	6	3
Лейкопения	3	6	3
Кожные реакции в месте введения	3	6	3
Другая кожная патология	2	4	2
Диарея	2	4	2
Аллергия в виде сыпи	1	2	1
Металлический привкус во рту	1	2	1
Абсцесс (инфильтрат) мягких тканей, удаленный от места введения	1	2	1

го эффекта. У трех больных эффект не оценивался, поскольку ПК МТ был отменен из-за аллергических и выраженных постинъекционных реакций, возникших после одного, двух или трех введений, т. е. раньше, чем минимальный лечебный эффект мог бы быть достигнут. Исходные значения DAS28-СРБ, ООАБ и ИМТ в первой группе были ниже, чем во второй (соответственно  $5 \pm 0,8$  и  $5,5 \pm 1$ ,  $p=0,042$ ;  $49 \pm 18$  и  $59 \pm 17$ ,  $p=0,033$ ;  $26 \pm 6$  и  $28,4 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,034$ ). Больные группы 1 несколько чаще принимали ГК перорально, чем больные группы 2 (24 и 11% соответственно), однако различия не были достоверными ( $p=0,08$ ).

У 38 больных в нашем исследовании зарегистрировано 48 НР, связь которых с ПК МТ по шкале С.А. Naranjo и соавт. классифицируется как вероятная и определенная ( $\geq 5$  баллов): 29 (60%) – у больных с длительностью РА  $\leq 6$  мес и 19 (40%) – при длительности РА  $> 6$  мес. Связь остальных 22 НР с ПК МТ по шкале С.А. Naranjo и соавт. не подтверждена.

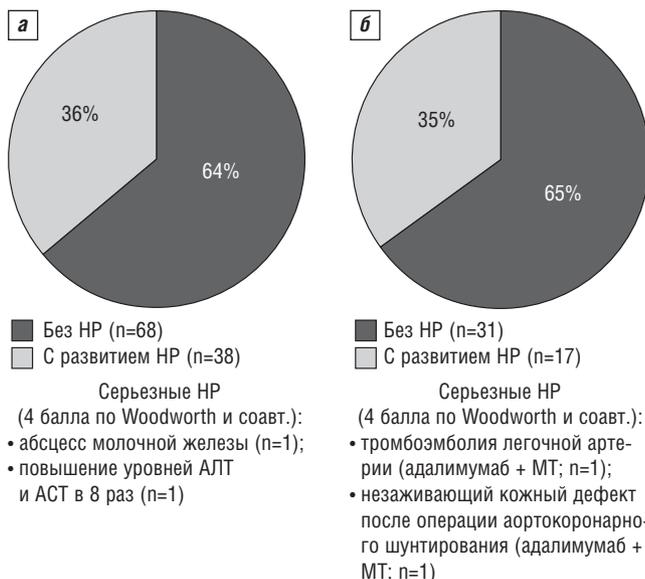


Рис. 1. НР в группах монотерапии ПК МТ (а) и комбинированной терапии ПК МТ + ГИБП (б)

НР возникали преимущественно у женщин (35 из 38), средняя доза ПК МТ на момент развития НР составила  $21,1 \pm 3,85$  мг/нед. РА давностью  $> 6$  мес наблюдался у 15 больных с НР (39%),  $< 6$  мес – у 23 (61%). Кумулятивная доза МТ на момент возникновения НР составляла от 20 до 1010 мг, средняя фактическая расчетная доза –  $11,7 \pm 2,5$  мг/м<sup>2</sup>, среднее значение ИМТ –  $26 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup>. ПК МТ полностью отменен из-за НР у 9 (8%) больных, временно (на 3 нед и дольше) – у 3 (4%). При этом большая часть НР (83%) возникла в течение первых 3 мес лечения. В трех случаях причиной отмены послужило сочетание какой-либо НР и неэффективности ПК МТ.

Из табл. 4 видно, что четверть всех НР составили случаи повышения уровня АСТ и/или АЛТ, на втором месте по частоте была тошнота, на третьем – постдозовые (или постинъекционные) реакции. Остальные НР развивались у единичных больных. Большинство НР отнесены к 1–3-й степени тяжести, лишь одна НР потребовала госпитализации (4-я степень тяжести – выраженное повышение уровней трансаминаз, в 8 раз) и одна – хирургического вмешательства (абсцесс молочной железы, лечение проводилось амбулаторно по месту жительства пациентки).

Больные, получающие комбинированную терапию, прослежены в течение  $\geq 3$  мес от начала лечения ГИБП, максимальная продолжительность наблюдения составила 15 мес. По результатам сравнительного анализа, добавление ГИБП к монотерапии ПК МТ не привело к увеличению частоты НР (рис. 1).

Специально проанализированы эффективность и безопасность монотерапии ПК МТ у больных с разным ИМТ. Выделены три группы: в первой ИМТ составлял  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> (т. е. оставался в пределах нормы, по критериям Всемирной организации здравоохранения [17]), во второй –  $25–30$  кг/м<sup>2</sup> (повышенная масса тела) и в третьей – свыше  $30$  кг/м<sup>2</sup> (табл. 5). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, площади поверхности тела, средней продолжительности заболевания, частоте при- менения ГК.

Ни один из больных с ожирением не получал дозы  $\geq 15$  мг/м<sup>2</sup> в неделю. Максимальная доза на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела среди лиц с ожирением составила всего лишь 13,5 мг.

Таблица 5 Эффективность и безопасность ПК МТ в группах больных с различным ИМТ

Результат, показатель	ИМТ		
	≥30 кг/м <sup>2</sup>	25–30 кг/м <sup>2</sup>	<25 кг/м <sup>2</sup>
Число больных	29	29	48
Доза МТ, мг/нед, М±δ	23±4	22±4	21±4
Получали ≥10 мг/м <sup>2</sup> в нед ПК МТ к 12 мес лечения, n (%)	22 (76)*	25 (86)	44 (92)*
Получали максимально разрешенную дозу (15 мг/м <sup>2</sup> в неделю, но ≤30 мг/нед) в течение ≥3 мес, n (%)	0*	0*	17 из 48* (35)
Назначен ГИБП, n (%)	16 (55)*	12 (41)	14 (29)*
Хороший эффект монотерапии (EULAR), n (%)	11 (38)	9 (31)	26 (54)
Монотерапия ПК МТ			
Монотерапия к 12 мес, n (%) от исходного количества	9 (31)	17 (58)	24 (50)
Ремиссия по ACR/EULAR 2011 г., n (%)	4 (33)	4 (23)	11 (34)
DAS28-COЭ <3,2, n (%)	7 (14)	10 (20)	17 (34)
Нежелательные реакции, n (%)	7 (24)	12 (41)	19 (40)
Частота отмен ПК МТ, n (%)	3 (10)	3 (10)	6 (13)

Примечание. \* – p<0,05.

Оценены эффективность и безопасность монотерапии ПК МТ в относительно высоких дозах (15 мг/м<sup>2</sup> в неделю и выше, но ≤30 мг/нед; n=11). Не выявлено различий значения индекса DAS28-COЭ, в этой группе по сравнению с группой больных, получавших меньшие дозы, однако после 12 мес лечения ремиссия по критериям ACR/EULAR 2011 г. наступала чаще в группе больных, получавших более высокие дозы ПК МТ (p=0,05 и p=0,02 соответственно). Среди больных, включенных в исследование, 62 (59%) получали ПК МТ в дозе 25 мг в течение по крайней мере 12 нед. Частота достижения ремиссии и частота назначения ГИБП в этой группе и среди больных, получавших <25 мг/нед, не различались, а НР при назначении ПК МТ в большей дозировке отмечались статистически значимо реже (p=0,0007; рис. 2).

### Обсуждение

Давно доказано, что МТ имеет дозозависимый эффект [18]. Тем не менее еженедельное количество вводимого препарата — только один из аспектов проблемы дозировки МТ. Как было неоднократно замечено, у одних больных эффект развивается уже при применении 15 мг МТ в неделю, другим требуется гораздо большая доза для достижения того же эффекта [19].

Индивидуальный расчет целевой дозы по площади поверхности тела, как это было рекомендовано D.E. Furst (10–15 мг/м<sup>2</sup> в неделю), не показал себя однозначно эффективным в данной работе, при этом удалось продемонстрировать, что оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности является интервал дозирования 12,5–15 мг/м<sup>2</sup> в неделю.

В доступной нам литературе содержится мало подробной информации о практике применения максимально разрешенных доз МТ. Так, в исследовании CAMERA [20] отмечено, что доза 30 мг/нед может быть достигнута за 18 нед, однако авторы не приводят характеристику больных и анализ профиля безопасности. В исследовании PROMPT [21] максимальная доза МТ также составляла 30 мг/нед, но какая-либо детализация НР (виды, частота, тяжесть и т. д) или эффективности также отсутствует.

В нашей работе в группе больных, получавших максимальные разрешенные дозы МТ (25–30 мг/нед) в течение по крайней мере 12 нед, статистически значимо реже отмечались НР при монотерапии ПК МТ. Это можно объяснить тем, что отсутствие НР позволило увеличивать дозу МТ до 25 мг и выше, достигая расчетного целевого значения и повышая, в конечном счете, эффективность препарата. Примечательно, что терапия столь высокими дозами ПК МТ не приводила к повышению частоты НР.

В нашем исследовании более низкая исходная активность заболевания по DAS28-СРБ, меньшее значение ООАБ по ВАШ, прием ГК, а также более низкий ИМТ могут считаться вероятными прогностическими факторами хорошего лечебного эффекта по критериям EULAR. Полученные данные частично совпадают с данными мета-анализа [16].

Предикторами назначения ГИБП в данном исследовании являлись более высокая исходная активность РА, отсутствие перорального приема ГК (при этом внутрисуставное введение ГК не влияло на частоту назначения ГИБП). В группе больных, получающих комбинированную терапию, ИМТ больных был достоверно выше.

Число НР, возникших во время применения ПК МТ (45%; n=48), оказалось сопоставимым с данными, полу-

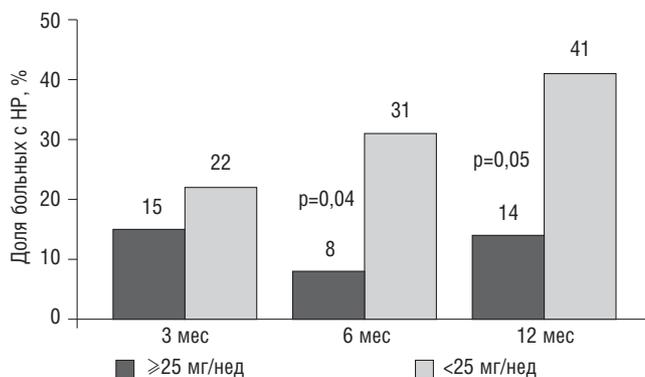


Рис. 2. Безопасность монотерапии РА высокими дозами ПК МТ

ченными в большом двойном слепом сравнительном исследовании ПК и перорального применения МТ (45%) [22]. В нашей работе отмены ПК МТ зафиксированы у 12 (11%) больных, что также перекликается с данными J. Braun (9,9%) [22]. В ретроспективном исследовании R.V. Müller и соавт. [23], включившем 70 больных, представлена детализация причин отмены ПК МТ. В этой работе суммарное количество НР, послуживших причиной отмены ПК МТ оказалось меньшим, чем в нашем исследовании (22,5%). Повышение уровня АСТ и/или АЛТ мы наблюдали чаще, чем R.V. Müller и соавт. (2,8 и 1,4% соответственно), а проявления со стороны ЖКТ – значительно реже (1,9 и 10% соответственно). В нашей работе и обсуждаемом исследовании причиной отмены стали «постдозовые реакции» (1,9 и 1,4%), аллергия в виде сыпи (0,9 и 1,4%), инфекции (0,9 и 1,4% соответственно). Лейкопения у 1 (0,9%) больного и кожная патология у 2 (1,9%) больных стали причиной отмены ПК МТ в нашем исследовании. R.V. Müller и соавт. не упоминают таких НР, но указывают в качестве причин отмены по одному случаю интерстициального поражения легких, кашля, афтозного стоматита и почечной недостаточности, которые в нашей работе не встречались.

K. Visser и соавт. [24] было показано, что у здоровых добровольцев с избыточной массой тела уровень провоспалительных веществ повышен. S. Ajeganova и соавт. [25], а также N. Ellerby и соавт. [26] показали, что в поздней стадии РА ожирение обуславливает риск не достичь ремиссии, причем независимо от частоты сопутствующих заболеваний. В нашей работе ремиссия, особенно на ранних этапах лечения, чаще наблюдалась у больных с более низким ИМТ (что совпадает с данными зарубежных авторов [26–28]). Возможно, это связано с более высокими значениями ООАБ у больных с высоким ИМТ, как это было показано в исследовании BeST [29]. В других работах предположительным механизмом снижения частоты ремиссии у больных с ожирением называют «непереносимость» и снижение эффекта [30]. В нашей работе не выявлено различий частоты возникновения НР у больных с повышенной и нормальной массой тела.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Nacional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2008. P. 290–331].
2. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 Прил. 1:1–24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51 Suppl 1:1–24 (In Russ.)].
3. Pincus T, Cronstein B, Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep–Oct;28(5 Suppl 61):S1–2. PMID: 21044424
4. Alarcon GS, Tracy IC, Strand GM, et al. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 1995 Sep;54(9):708–12. doi: 10.1136/ard.54.9.708
5. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating system-

atic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474

## Выводы

1. При монотерапии ПК МТ в течение 12 мес цель лечения (ремиссия или низкая активность) достигнута у 68% больных активным РА, которые не нуждались в назначении ГИБП.

2. Применение в течение 12 мес ПК МТ у 36% больных сопровождалось возникновением НР, явившихся основанием для полной его отмены у 8% пациентов.

3. Лечебный эффект ПК МТ зависел от ИМТ и был более выражен у больных с нормальными его значениями ( $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>), нежели при избыточной массе тела или ожирении.

4. Частота развития НР не зависела от длительности заболевания и массы тела больного, получающего ПК МТ.

5. Добавление ГИБП к монотерапии ПК МТ не привело к увеличению частоты НР.

6. При раннем РА эффект был лучше при назначении ПК МТ в комбинации с низкими дозами пероральных ГК.

## Прозрачность исследования.

Исследование проводилось в рамках научных тем: № 334 «Ранний артрит: клинико-диагностические особенности, исходы, принципы активной терапии», государственный регистрационный номер 0120.081.06.10 и № 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)», государственный регистрационный номер 0120.145.46.66, утвержденных ученым советом ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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 исследование, лекции или гранты по теме исследования.

6. 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(12):2540–7. doi: 10.3899/jrheum.110481
7. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'evYuV, 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
8. Smolen JS, Breedveld 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

9. Fransen J, Creemers MC, van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS 28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1252-5. doi: 10.1093/rheumatology/keh297
10. Furst DE, Erikson N, Clute L, et al. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1628-35. PMID: 2084236
11. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Рекомендации по лечению ревматоидного артрита. [Электронный ресурс]. Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой: сайт. Режим доступа: <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec04.pdf>. Загл. с экрана [Nasonov EL, Karateev DE. *Recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis*. [Electronic resource]. VA Nasonova Research Institute of Rheumatology: website. Access: <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec04.pdf>. Caps. screen (In Russ.)].
12. 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 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
13. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
14. Woodworth T, Furst DE, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1401-14. PMID: 17552067
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
16. Romao VC, Canhao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med*. 2013 Jan 23;11:17. doi: 10.1186/1741-7015-11-17
17. Gray DS, Fujioka K. Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(6):545-50. doi: 10.1016/0895-4356(91)90218-X
18. Насонов ЕЛ. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. Москва: Филоматис; 2005. 196 с. [Nasonov EL. *Metotrexate. Perspektivy primeneniya v meditsine* [Methotrexate. Prospects for use in medicine]. Moscow: Filomatis; 2005. 196 p.]
19. Муравьев ЮВ, Денисов ЛН, Алексеева АВ и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственной форм метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):58-61 [Muravyev YV, Denisov LN, Alekseyeva AV, et al. 24-week open-label controlled randomized comparative study of the injectable and tableted formulations of Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):58-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1462
20. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1443-9. doi: 10.1136/ard.2007.071092
21. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525
22. Braun J. 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 Jan;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
23. Müller 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 Aug;45(1):28-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
24. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999 Dec 8;282(22):2131-5. doi: 10.1001/jama.282.22.2131
25. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term follow-up from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):78-87. doi: 10.1002/acr.21710
26. Ellerby N, Matthey DL, Packham J, et al. Obesity and comorbidity are independently associated with a failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):e74. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206254
27. Sandberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):2029-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205094
28. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1472-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
29. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90. doi: 10.1002/art.21405
30. Gremese E, Carletto A, Padovan M, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):94-100. doi: 10.1002/acr.21768