

Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата

Е.Л. Насонов

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

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

Контакты: Евгений
Львович Насонов
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny
Lvovich Nasonov
sokrat@irramn.ru

Поступила 01.06.2011

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное (около 1% населения земного шара) аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся симметричным эрозивным артритом (синовитом) и широким спектром внесуставных (системных) проявлений. Характерные проявления РА — боли, нарушение функции и неуклонно прогрессирующая деформация суставов, необратимое поражение внутренних органов, приводящие к ранней потере трудоспособности (около 1/3 пациентов становятся инвалидами в течение 20 лет от начала болезни) и сокращению продолжительности жизни пациентов (в среднем на 5–15 лет). Преждевременная летальность во многом связана с высокой частотой сопутствующих заболеваний (инфекции, атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия, остеопоретические переломы костей скелета и др.) [1].

В XXI в. произошла смена парадигмы в фармакотерапии РА.

Цель — стойкая ремиссия

- «Окно возможности»
- «Лечение до достижения цели»
- Оптимальное использование метотрексата (МТ)
- Рациональное применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)
- Персонализированная терапия:
 - прогнозирование исходов;
 - прогнозирование эффективности терапии;
 - прогнозирование ремиссии

Современная концепция фармакотерапии РА «Лечение до достижения цели» (Treat To Target — T2T) основана на следующих основных принципах [2] (рис. 1):

- целью лечения является достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии;
- для достижения этой цели лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь МТ, должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 3 мес от начала болезни;
- лечение должно быть максимально активным, с быстрой эскалацией дозы МТ до 20–25 мг/нед и последующим изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 3 мес для достижения максимально возможного терапевтического эффекта;
- в случае недостаточной эффективности стандартной терапии БПВП показано назначение ГИБП.

Общая характеристика метотрексата

МТ относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую (птерилглутаминовую) кислоту. Препарат отличается от фолиевой кислоты заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты (рис. 2).

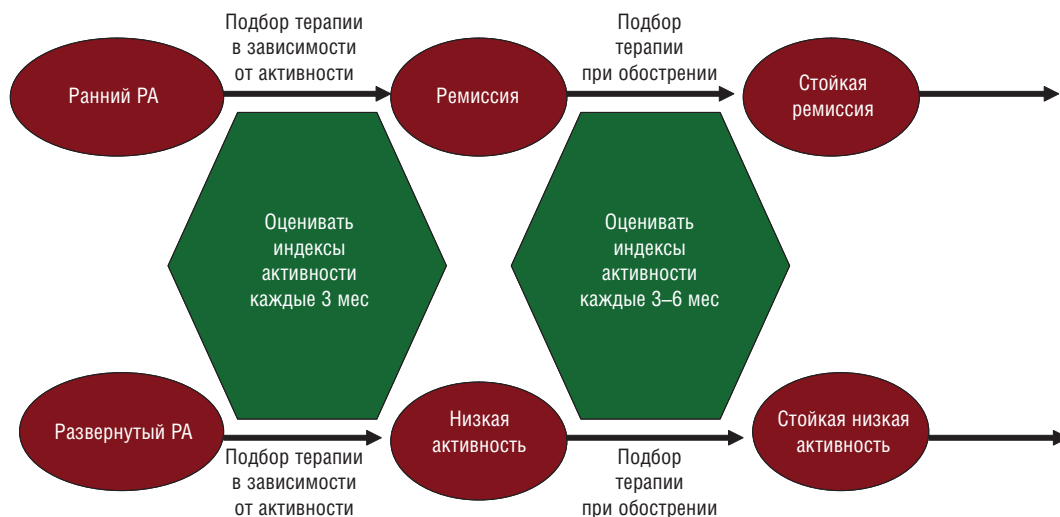


Рис. 1. Лечение РА до достижения цели — «Treat to target»

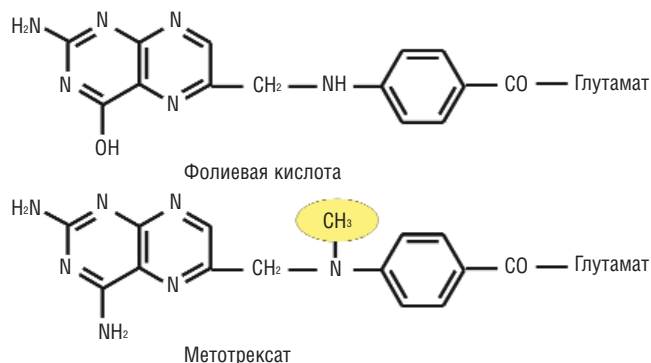


Рис. 2. Химические формулы фолиевой кислоты и МТ

МТ (аминоптерин) был синтезирован в конце 40-х годов прошлого века [3] и впервые с успехом применен в 1948 г. для лечения лейкоза у детей [4]. В 1951 г. появилось первое сообщение об успешном применении МТ при РА и псориазе [5]. Однако только в начале 80-х годов было проведено несколько клинических испытаний, посвященных изучению эффективности МТ при РА (доза 7,5–15 мг/нед) у пациентов, не отвечающих на «стандартные» БПВП [5–11], а позднее (1984–1989) — несколько рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ; длительность 6–26 нед, доза МТ 7,5–25 мг/нед). В этих исследованиях было продемонстрировано существенное улучшение клинического статуса пациентов с РА, а также зависимость клинического эффекта от дозы препарата [12–17]. МТ — первый БПВП, официально зарегистрированный для лечения РА.

При пероральном приеме МТ абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) за счет активного транспорта, затем поступает в печень через воротную вену [18] (рис. 3). После приема МТ внутрь в дозе 10–25 мг абсорбция препарата колеблется от 25 до 100%, в среднем составляя 60–70%, а биодоступность варьирует от 28 до 94%. Различия в биодоступности МТ при приеме внутрь является одной из причин, лимитирующих эффективность лечения. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2–4 ч. МТ связывается

с альбумином (50%) и конкурирует с другими препаратами за участки связывания с этой молекулой. МТ экскретируется преимущественно почками (80%) за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции и в меньшей степени (10–30%) в билиарной системе. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата в плазме крови колеблется от 2 до 6 ч. Развитие почечной недостаточности приводит к замедлению экскреции препарата и увеличивает его токсичность: при снижении клиренса креатинина ниже 50 мл/мин дозу МТ следует уменьшить не менее чем на 50%. Несмотря на достаточно быстрое выведение из крови, метаболиты МТ обнаруживаются внутриклеточно в течение 7 дней и более после однократного приема препарата. У больных РА МТ интенсивно накапливается в синовиальной ткани сустава. При этом он не оказывает значимого токсического действия на хондроциты *in vitro* и *in vivo*.

Механизмы действия

Терапевтическая эффективность и токсические реакции, возникающие в процессе лечения МТ, во многом определяются антифолатными свойствами препарата [19, 20] (рис. 4). Напомним, что в организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДГФ) с образованием метаболически активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Одним из основных фармакологических эффектов МТ является инактивация ДГФ. Кроме того, в клетке МТ подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, которые ингибируют «дистальные» фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу и др. Предполагается, что ингибция ДГФ, приводящая к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ (100–1000 мг/м²) и составляет основу антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных. Напротив, при использовании

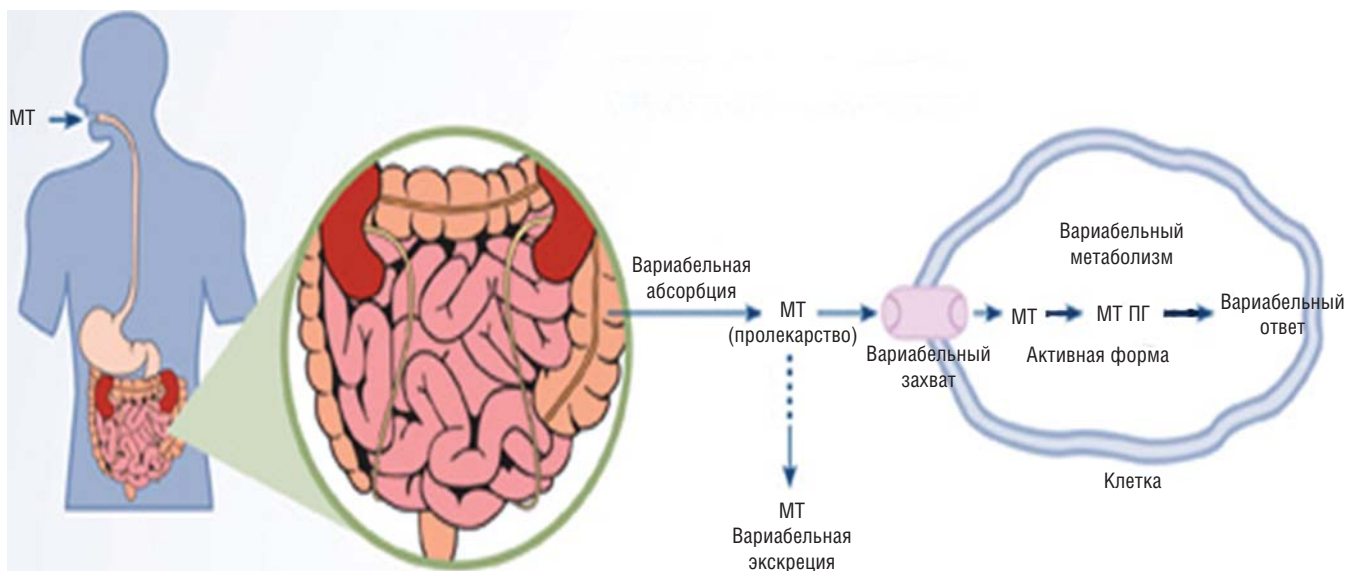


Рис. 3. Фармакокинетика метотрексата

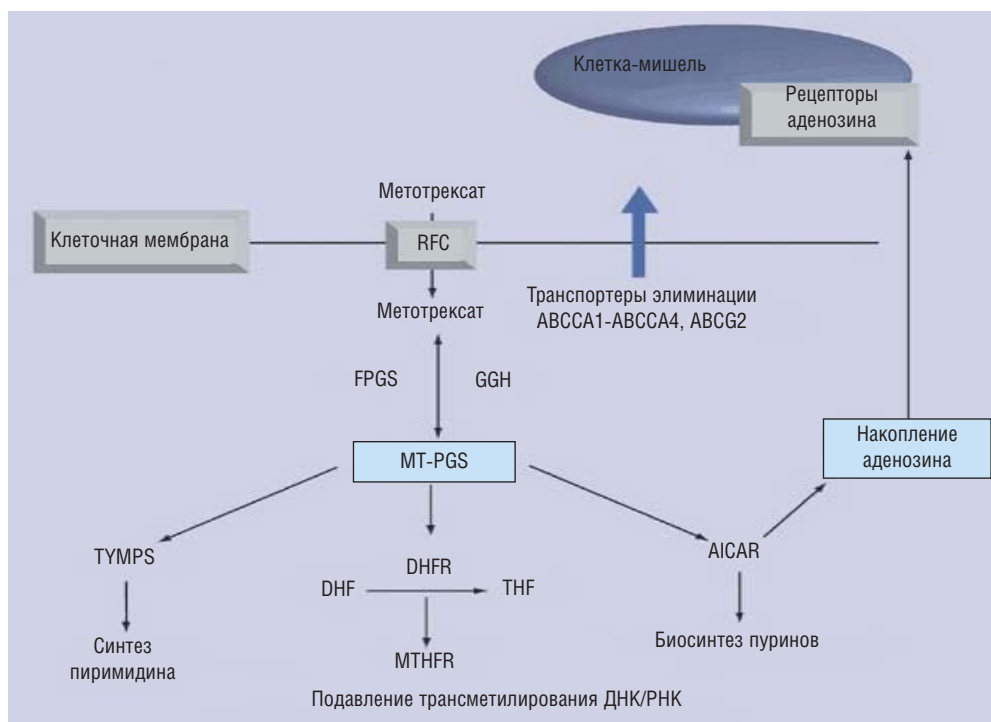


Рис. 4. Механизмы действия метотрексата.

RFC – reduced folate carrier; FPGS – folylpolyglutamyl synthase; GGH – γ -glutamyl hydrolase; PGS – propylglutamyl synthase; DHF – dihydrofolate; THF – tetrahydrofolate; MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase; TYMP5 – thymidylase synthase; AICAR – aminoimidazolecarboxamidobonucleotide transformylase

низких доз МТ фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глютамирированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР, что ведет к избыточному накоплению аденозина. В связи с этим следует напомнить, что аденозин – пуриновый нуклеозид, образующийся после внутриклеточного расщепления аденозинтрансферазы (АТФ), обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и модулировать иммунные и воспалительные реакции (рис. 5). Некоторые фармакологические эффекты МТ могут быть связаны с влиянием на синтез полиаминов, которые необходимы для проли-

ферации клеток и синтеза белка и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях. Механизмы, лежащие в основе противовоспалительного и иммуномодулирующего действия МТ [18], представлены в табл. 1.

Место метотрексата в лечении РА

Материалы самого большого (по сравнению с другими БПВП) количества РПКИ, их метаанализ [21–25] и опыт применения препарата в реальной клинической практике [26–32] свидетельствуют о высокой эффективно-

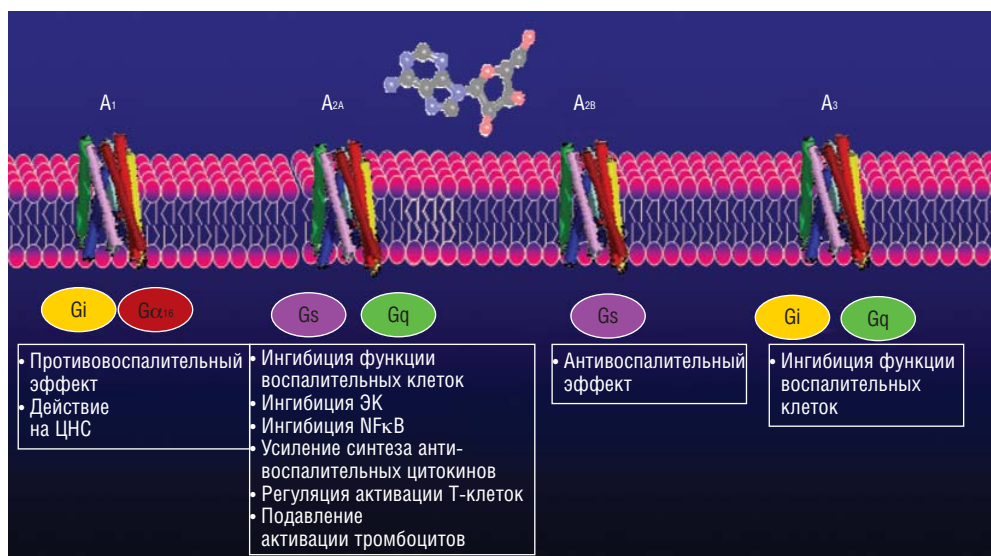


Рис. 5. Противовоспалительные эффекты аденозина

Таблица 1 Механизмы действия метотрексата

Эффект	Молекулярный механизм
Апоптоз активированных лимфоцитов	Подавление JNK Увеличение синтеза аденозина
Подавление воспаления	Ингибция ДГФР (ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 13, ИЛ 7, ФНО α , ИФ γ , ГМ-КСФ)
Модуляция синтеза цитокинов активированными лимфоцитами	Прямое (действие на ЭК)
Регуляция клеточной адгезии	Опосредованное (цитокины)
Подавление цитруллинирования белков	Фолат-зависимый эффект на пептидоаргинин деаминазу
Антиатерогенный эффект	Увеличение экспрессии аденозин-трифосфат-связывающего «кассетного» транспортера

Примечание. ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ЭК – эндотелиальные клетки.

сти и хорошей переносимости монотерапии МТ (в комбинации с фолиевой кислотой) на ранней и развернутой стадиях РА. МТ имеет статус «золотого стандарта» в лечении РА и «якорного» препарата при проведении комбинированной терапии БПВП [33]. В начале XXI в. существенно больше пациентов и в течение более длительного времени получают лечение МТ, чем другими синтетическими БПВП и ГИБП вместе взятыми [34].

Рациональное применение МТ в качестве «первого» БПВП или компонента комбинированной терапии при недостаточной эффективности монотерапии МТ стало ключевым положением современной стратегии ведения пациентов с РА Т2Т [2]. Это нашло отражение в национальных рекомендациях по фармакотерапии РА [35–47], в том числе Ассоциации ревматологов России [48], и по применению МТ при РА, подготовленных группой экспертов EULAR [49].

Метотрексат при РА: новые данные

В последние годы получены новые данные, укрепившие позиции МТ в лечении РА (табл. 2).

Исследование PROMPT (PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment)

В плане реализации концепции «окна возможности» в лечении РА принципиальное значение имеют данные, касающиеся применения МТ при недифференцированном артрите (НДА) и раннем РА. Данные исследования PROMPT свидетельствуют о том, что лечение МТ замедляет прогрессирование раннего («вероятного»

Таблица 2 Метотрексат: основные данные

Стадии РА	Исследования	Результаты
Недифференцированный артрит (НДА)	PROMPT	Замедляет прогрессирование НДА в РА (вторичная профилактика РА)
Ранний РА	РПКИ ГИБП CAMERA, DREAM и др.	Индукцирует развитие ремиссии у 20–60% пациентов. Усиливает эффект ГИБП. Поддерживает ремиссию после отмены ГИБП
Развернутый РА	РПКИ и их метаанализ	Индукцирует развитие ремиссии у 15% пациентов. Усиливает эффект ГИБП. Поддерживает ремиссию после отмены ГИБП

РА в достоверный РА [50]. В исследование было включено 110 пациентов с НДА, которые соответствовали диагнозу «вероятного» РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1958). Пациенты были разделены на две группы. Пациенты первой группы (n=55) получали МТ в стартовой дозе 15 мг/нед с последующим увеличением дозы каждые 3 мес (максимальная доза 30 мг/нед) при сохранении активности заболевания (значение индекса DAS >2,4), а вторая – плацебо (ПЛ; n=55; рис. 6). Через 12 мес лечение было отменено, продолжительность наблюдения за пациентами составила 30 мес. Если в группе ПЛ за этот период развивался достоверный РА, то пациентам назначали МТ. В группе пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины (64–69%); длительность симптомов колебалась от 195 до 507 дней; индекс DAS составил 2,4–2,7; 36% больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), а 22–27% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Через 30 мес РА развился у 30% пациентов в группе МТ и у 53% пациентов в группе ПЛ. Однако в группе ПЛ у всех пациентов развитие РА имело место в течение первого года наблюдения, в группе МТ – только у половины пациентов (p=0,04), а у остальных – после прекращения приема препарата. Через 30 мес ремиссия наблюдалась в обеих группах с одинаковой частотой (у 15 и 13 пациентов соответственно). Примечательно, что клинически значимое прогрессирование деструкции суставов чаще наблюдалось в группе ПЛ, чем МТ (p=0,046). Прогрессирование деструкции суставов у пациентов, изначально имеющих эрозии в суставах, было менее выражено на фоне МТ, чем ПЛ (p=0,035). Впервые установлено, что эффективность МТ зависит от обнаружения АЦЦП. Среди АЦЦП-позитивных пациентов, получавших ПЛ, РА развился у 14 из 15 (93%) пациентов, а в группе МТ – только у 8 из 12 (67%) пациентов (p<0,001). АЦЦП-позитивность достоверно ассоциировалась с замедлением деструкции суставов у пациентов, получающих МТ (p=0,03; рис. 7). В то же время у АЦЦП-негативных пациентов достоверных различий в отношении развития РА и прогрессирования деструкции суставов не выявлено. Близкие данные в отношении прогрессирования НДА в РА получены при анализе пациентов в зависимости от серопозитивности по РФ (68% в группе ПЛ против 55% в группе МТ; p=0,036). У серонегативных по РФ пациентов различий по этим показателям в группах пациентов, получавших МТ и ПЛ, не выявлено (p=0,4). Лечение МТ оказывало более выраженный противовоспалительный эффект, чем ПЛ. Так в группе, получающей МТ, индекс DAS уменьшился с 2,7 до 2,3, СОЭ – с 17 до 13 мм/ч, а в группе ПЛ эти показатели не менялись (p=0,001 и p=0,02 соответственно). При этом у АЦЦП-позитивных пациентов, получавших МТ, индекс DAS снизился с 2,8 до 1,9, а в группе ПЛ увеличился с 2,6 до 3,1 (p<0,001). У серонегативных по АЦЦП пациентов различия отсутствовали (p=0,62). Частота нежелательных эффектов (НЭ) и тяжелых НЭ на фоне лечения МТ и ПЛ была сходной. Таким образом, впервые установлено, что раннее назначение МТ позволяет снизить воспалительную активность, замедлить прогрессирование деструкции суставов и отсрочить развитие РА у пациентов с НДА при прогностически неблагоприятном АЦЦП-позитивном субтипе заболевания.

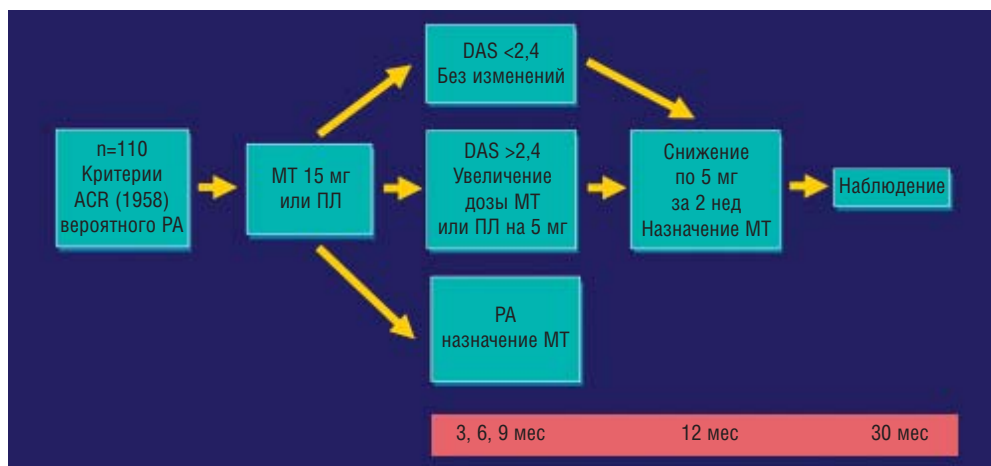


Рис. 6. PROMT. План исследования

Примечательно, что раннее назначение других мощных противовоспалительных препаратов, таких как глюкокортикоиды (ГК) [51–53] и инфликсимаб (ИНФ) [54], не предотвращает прогрессирование НДА в РА, а эффект абатацепта (АБЦ) [55] сходен с таковым МТ (рис. 8).

Исследование DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring)

В исследовании, которое проводилось в рамках программы DREAM, изучалась возможность реализа-

ции концепции Т2Т в реальной клинической практике [56]. В исследование вошли 534 пациента с очень ранним активным РА (табл. 3). Средняя продолжительность заболевания составила 14 (8,0–26,0) нед, а средний индекс DAS 28 – $5,0 \pm 1,1$, высокую активность по критериям EULAR имели 45,5% пациентов, умеренную – 48,1%, низкую – 6,4%. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед (табл. 4). При недостаточной эффективности монотерапии МТ ($\text{DAS } 28 > 2,6$) в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (300 мг/сут), АДА и ИНФ

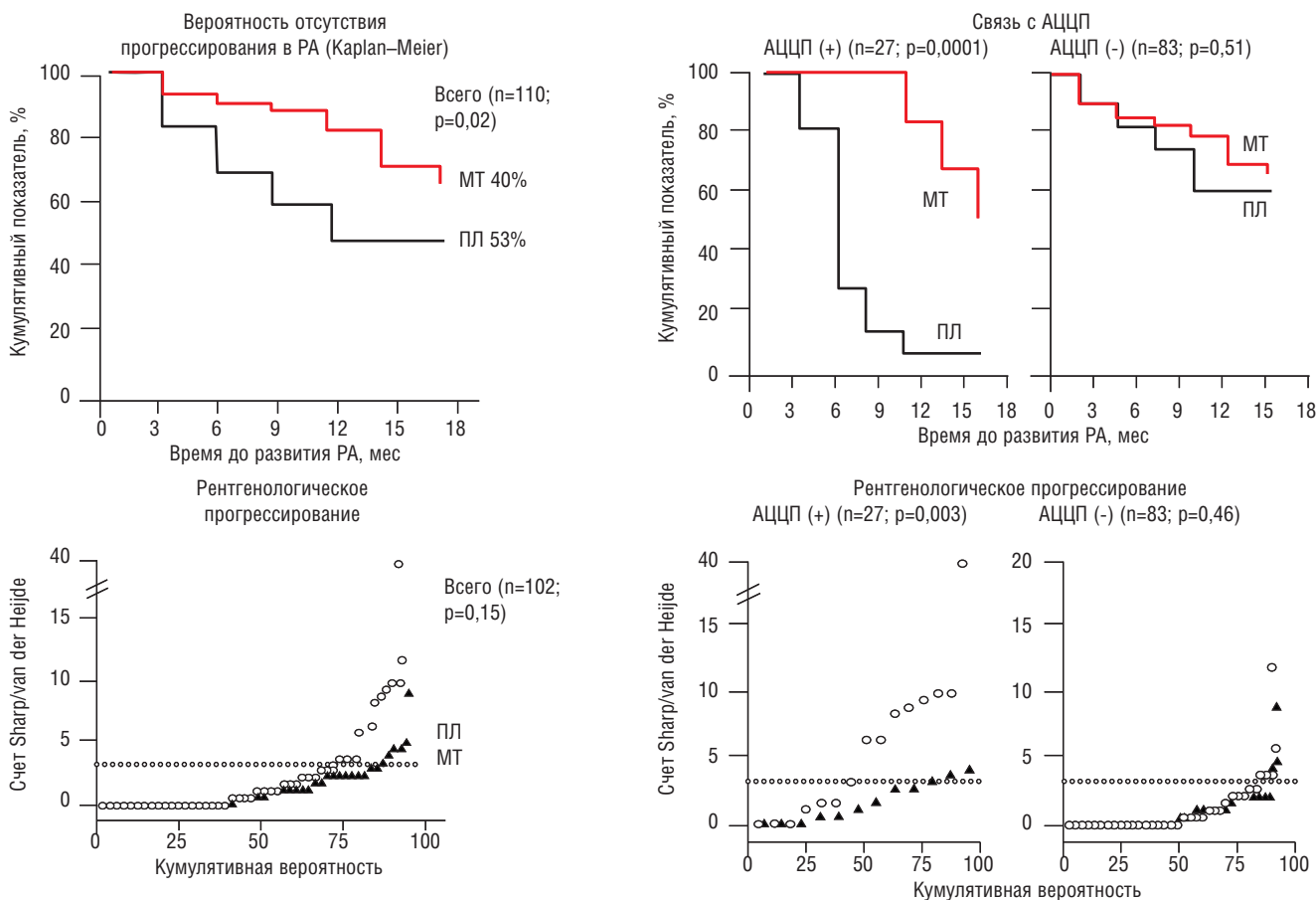


Рис. 7. Основные результаты

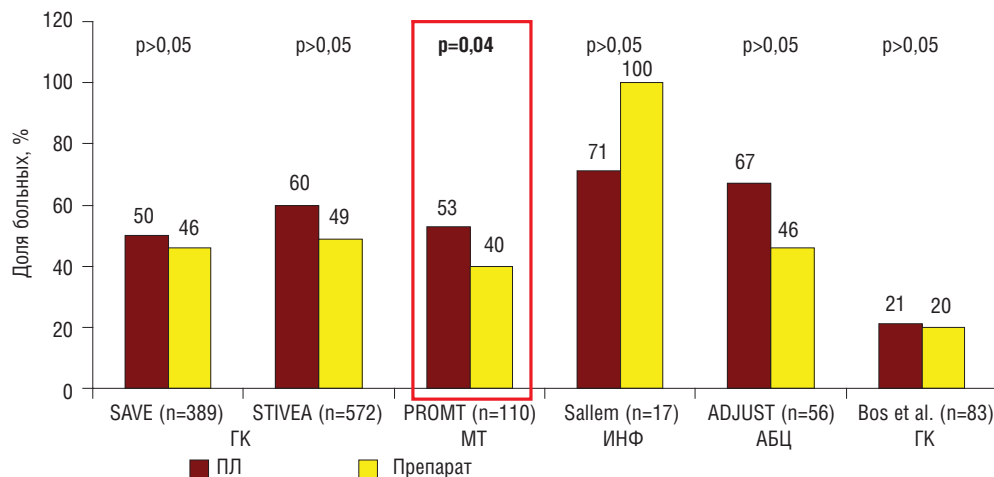


Рис. 8. Частота развития РА у пациентов с НДА на фоне терапии

в комбинации с МТ. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия ($DAS\ 28 < 2,6$), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес – у 51; 14,7 и 24,9% соответственно. Через 6 мес хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 57,6% пациентов, умеренный – у 28,3% пациентов, через 12 мес – у 67,9 и 23,9% пациентов соответственно (рис. 9). Высокая активность через 6 мес сохранялась только у 4,2% пациентов, а через 12 мес – у 2,3% пациентов. Отсутствие эффекта в эти сроки отмечено у 14,1

и 8,2% пациентов соответственно. Ремиссия (по критериям ACR/EULAR 2010 г.) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес и у 46,4% пациентов через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения было 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ван дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% пациентов на фоне монотерапии МТ, у 22,6% – на фоне комбинированной терапии МТ и СУЛЬФ и у 5,7% – МТ и ГИБП

Таблица 3 Характеристика пациентов (n=534)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	333 (62,4)
Возраст, годы	58,6±14,1
Длительность, нед	14 (8,0–26,0)
Соответствие критериям ACR (1987), n (%)	414/507 (81,1)
РФ-позитивность, n (%)	318/524 (60,7)
АЦЦП-позитивность, n (%)	281/488 (57,6)
РФ/АЦЦП негативность, n (%)	158/498 (31,7)
СОЭ, мм/ч	28,5 (16,0–43,0)
СРБ, мг/л	13,0 (5,0–30,0)
ЧБС (0–28)	5,0 (2,0–9,0)
ЧПС (0–28)	8,0 (4,0–12,0)
DAS28	5,0±1,1
HAQ	0,9 (0,5–1,4)

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов.

Таблица 4 Протокол

Срок наблюдения	DAS 28	Лечение
Неделя 0	>2,6	МТ 15 мг/нед
Неделя 8	Если >2,6, то	МТ 25 мг/нед
Неделя 12	Если >2,6, то	МТ 25 мг/нед + СУЛЬФ 2000 мг/сут
Неделя 20	Если >2,6, то	МТ 25 мг/нед + СУЛЬФ 3000 мг/сут
Неделя 24	Если >3,2, то	МТ 25 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед
Неделя 36	Если >2,6 и снизилась <1,2, то	МТ 25 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед
Неделя 52	Если >3,2, то	МТ 25 мг/нед + ЭТЦ 50 мг/нед
1 год 3 мес	Если >3,2, то	МТ 25 мг/нед + ИНФ 3 мг/кг/8 нед
1 год 6 мес	Если >2,6 и снизилась <1,2, то	МТ 25 мг/нед + ИНФ 3 мг/кг/4 нед

Примечание. В Голландии назначение ГИБП возможно после неэффективности как минимум двух БВП. СУЛЬФ – сульфасалазин, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт.

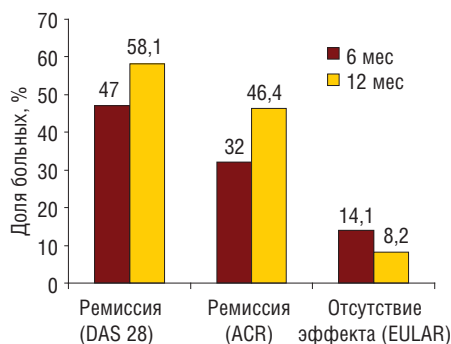
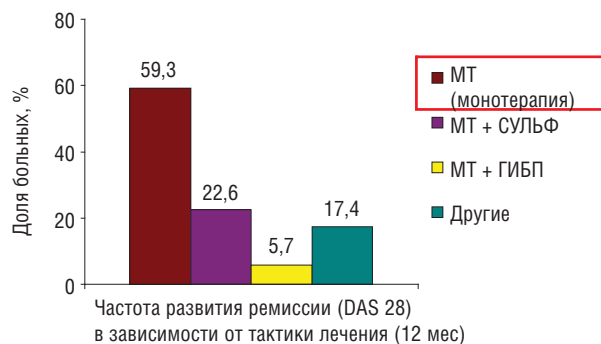


Рис. 9. Эффективность терапии через 6 и 12 мес



(5,3% – АДА, 0,4% – ИНФ). Именно активное применение МТ позволило существенно повысить эффективность терапии РА, по сравнению с контрольной группой пациентов, которые получали лечение согласно стандартам рутинной клинической практики. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии МТ в отношении развития ремиссии при раннем активном РА. При этом необходимость в назначении ГИБП за период лечения возникла только у 10% пациентов.

Исследование S. Bosello и соавт.

План этого исследования напоминает программу DREAM [57]. В исследование включен 121 пациент с ранним РА, все они получали лечение согласно протоколу T2T. Средняя продолжительность заболевания составила 5,6 мес, DAS 44 составлял 3,0, РФ-позитивность – 68%, АЦЦП-позитивность – 84%, счет Шарпа – 2,4 (28% больных имели эрозии). Лечение включало назначение МТ (максимальная доза 20 мг/нед, при необходимости – низкие дозы ГК) и комбинированную терапию МТ и АДА или МТ и ЭТЦ при DAS 44 >2,4. Через 12 мес 60,3% достигли ремиссии или низкой активности на монотерапии МТ (24,8% по критериям ACR/EULAR) и 39,7% – на комбинированной терапии МТ и ингибиторами фактора некроза опухоли α – ФНО α (16,5% – МТ и АДА и 23,2% – МТ и ЭТЦ). Единственным предиктором ремиссии явилось раннее начало терапии (менее 3 мес от начала болезни).

Исследование IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease)

Данные исследования IMPROVED [58] также свидетельствуют об очень высокой эффективности МТ при раннем РА (табл. 5). В исследование вошли 243 пациента с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.), имеющие индекс DAS >1,6, и 152 пациента с НДА (75% соответствовали критериям РА ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ (25 мг/нед) в сочетании с ГК (стартовая доза 60 мг/сут с быстрой отменой по 7,5 мг/нед в течение 7 нед, а затем по 7,5 мг/нед – 4 мес). Через 4 мес клиническая ремиссия была достигнута у 61% пациентов с РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% – с РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с НДА. Примечательно, что частота ремиссии была выше у АЦЦП-позитивных (66%), чем у АЦЦП-негативных (51%) пациентов ($p<0,001$). Однако исходное значение индекса DAS 28 было ниже у первых, чем у вторых (3,2 против 3,6; $p<0,001$). Частота развития ремиссии (критерии ACR/EULAR 2011 г.) была одинаковой как при РА (26%), так и при НДА (24%; $p=0,45$). У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов. Независимыми предикторами ремиссии были мужской пол, низкий суставной счет, значения индекса DAS 28 и HAQ, низкий индекс массы тела и выявление АЦЦП. Эти данные в определенной степени совпадают с материалами исследования PROMPT, в котором отмечена более низкая эффективность монотерапии МТ при АЦЦП-негативном субтипе РА. Однако обращает на себя внимание высокая частота развития нежелательных эффектов (56%), причем тяжелых – у 3% пациентов, что, вероятнее всего, связано с приемом высоких доз ГК.

Исследование CAMERA-II

Интересные результаты получены в РПКИ CAMERA-II, в котором изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг преднизолона) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [59, 60] (см. табл. 5). В исследование было включено 236 пациентов с активным РА (DAS 28 >5,5), которые были разделены на две группы: МТ + преднизолон ($n=117$) и МТ + ПЛ ($n=119$). Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR 20/50/70) имел место у 70; 56 и 27% пациентов первой группы и у 66; 43 и 26% пациентов второй группы ($p>0,05$). Через 2 года различия в эффективности (ACR 20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR 70 был выше в группе комбинированной терапии МТ и ГК (38%), чем МТ и ПЛ (19%; $p=0,002$). Частота ремиссии составила 72 и 61% ($p>0,05$), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес; $p<0,001$). Комбинированная терапия МТ и ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении циклоспорина А (ЦсА) и ингибиторов ФНО α (16% против 42%; $p<0,001$), а также необходимость в переклещении с перорального приема МТ на подкожное введение (22% против 50%; $p<0,001$) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В целом эти данные соответствуют материалам других авторов о том, что внутрисуставное и системное назначение ГК усиливает эффект МТ [61–65].

Обоснование подкожного приема МТ

Хотя в РПКИ и в клинической практике МТ чаще назначают перорально, в настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию его подкожного введения. Теоретическим обоснованием для подкожного применения МТ является то, что биодоступность перорально принимаемого МТ варьируется (20–80%), в то время как биодоступность подкожно вводимого МТ значительно выше и более стабильна, особенно при назначении рекомендуемых в настоящее время высоких доз и их быстрой эскалации [66–69]. Например, в исследовании L.K. Stamp и соавт. [69] было показано, что перевод пациентов с РА с пероральной на подкожную форму МТ приводит к увеличению накопления длинных цепей глютаминированных форм МТ (МТГлю α) в эритроцитах, что коррелирует со снижением активности РА. При этом именно образование длинных цепей МТГлю α приводит к более выраженному подавлению биосинтеза пуринов, что рассматривается в качестве одного из основных механизмов противовоспалительного действия МТ. Сходные данные получены другими авторами [67].

Таблица 5 Частота развития ремиссии при раннем РА на фоне терапии МТ с ГК или без них

Исследование	Лечение	Частота развития ремиссии, %
DREAM	МТ (до 25 мг/нед)	47 (6 мес) 58,1 (12 мес)
CAMERA-II	МТ (до 30 мг/нед)	61
	МТ + преднизолон (10 мг/сут)	72
IMPROVED	МТ (до 25 мг/нед)	58 (РА, 1987)
	Преднизолон	61 (РА, 2010)
	(60 мг → 7,5 мг/сут 4 мес)	65 (НДА)

Данные клинических исследований также свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности парентеральной и особенно подкожной форм МТ по сравнению с пероральной [70–79]. По данным J. Węgrzyn и соавт. [73], перевод пациентов (n=143) с парентерального на пероральный прием МТ приводил к нарастанию клинической активности РА (интенсивность болей и припухлости суставов, длительность утренней скованности, увеличение потребности в анальгетиках) у 49–71% пациентов, а также развитию НЭ, таких как тошнота (48%) и повышение уровня трансаминаз (16%). При этом возобновление парентерального приема МТ (n=43) привело к нормализации перечисленных нарушений у большинства пациентов. Сходные данные получены А. Rozin и соавт. [71], наблюдавшими 8 пациентов, которым по административным причинам проводилась замена парентеральной формы МТ на пероральную, а затем вновь на парентеральный прием МТ. Установлено, что перевод на пероральный прием МТ ассоциировался с обострением заболевания: увеличение DAS 28 с $1,8 \pm 0,4$ до $4,9 \pm 0,4$ в течение 3–6 нед, а после «переключения» на парентеральный прием МТ индекс DAS 28 быстро снизился до $3,4 \pm 0,6$. R.K. Moitra и соавт. [74] проанализировали результаты парентерального применения МТ у 102 пациентов, которые ранее получали перорально МТ в течение 30,3 мес (от 3 до 135 мес). В группе пациентов (44%), у которых парентеральное назначение МТ было связано с недостаточной эффективностью, у 47,7% отмечено нарастание клинического эффекта и снижение СОЭ. Среди пациентов, которым парентеральная форма МТ была назначена из-за плохой переносимости (28,7%), у 72,4% отмечено исчезновение нежелательных явлений. S.J. Bingham и соавт. [72] провели открытое проспективное исследование, в которое было включено 33 пациента (средний возраст 51 год, длительность болезни 8 лет) с активным РА (DAS 28 в среднем 6,4, прием в прошлом в среднем 4 стандартных БПВП). Через 12 нед на фоне парентерального приема МТ индекс DAS 28 снизился с 6,4 (3,79–8,49) до 5,9 ($p=0,015$), а через 24 нед – до 5,7 ($p=0,014$). Кроме того, отмечено снижение концентрации СРБ ($p=0,022$)

и средней дозы ГК. При переводе больных с перорального приема МТ на подкожный (в эквивалентной дозе) отмечено уменьшение частоты и тяжести гастроэнтерологических НЭ (тошнота, рвота, потеря аппетита, боли в животе, расстройство стула). Известно, что эти НЭ снижают приверженность лечению и нередко являются причиной отмены МТ [77–79].

Исследование J. Braun и соавт.

Большой интерес представляют данные многоцентрового РПКИ, в которое было включено 384 пациента с активным ранним РА, не получавших ранее МТ [80]. Больные были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты (n=190), которым был назначен МТ (15 мг/нед) перорально, во вторую (n=191) – МТ (15 мг/нед) подкожно (рис. 10) Средний возраст пациентов составил 59 лет, средняя продолжительность болезни 2,1–2,5 мес. Большинство (62%) пациентов были серопозитивны по РФ, значения индекса DAS 28 составили 6,1–6,3 (табл. 6). Через 16 нед пациентам с неэффективностью перорально принимаемого МТ (отсутствие эффекта по ACR 20) назначали подкожно МТ в той же дозе (15 мг/нед), а пациентам, не ответившим на подкожное введение МТ, увеличивали дозу препарата до 20 мг/нед. Установлено, что подкожное введение МТ более эффективно, чем пероральный прием МТ. Через 24 нед эффект (ACR 20) отмечен у 78% пациентов, получавших МТ подкожно, и у 70% – перорально ($p<0,05$), а по ACR 70 – у 41 и 33% пациентов соответственно ($p<0,05$; рис. 11). Различия в эффективности подкожного и перорального введения МТ были достоверны уже через 16 нед (85% против 78%; $p<0,05$). Сходные данные получены в отношении ЧПС (2 против 3; $p=0,04$) и в меньшей степени ЧБС (3,5 против 6,0; $p=0,08$). Среднее значение DAS 28 также было ниже в группе подкожного введения МТ (3,3), чем перорального (2,7), но эти различия были статистически не достоверны. При этом различия в эффективности (ACR 20) подкожного и перорального приема МТ были особенно заметны у пациентов с продолжительностью заболевания >1 года (соответственно у 89 и 63%; $p<0,05$),

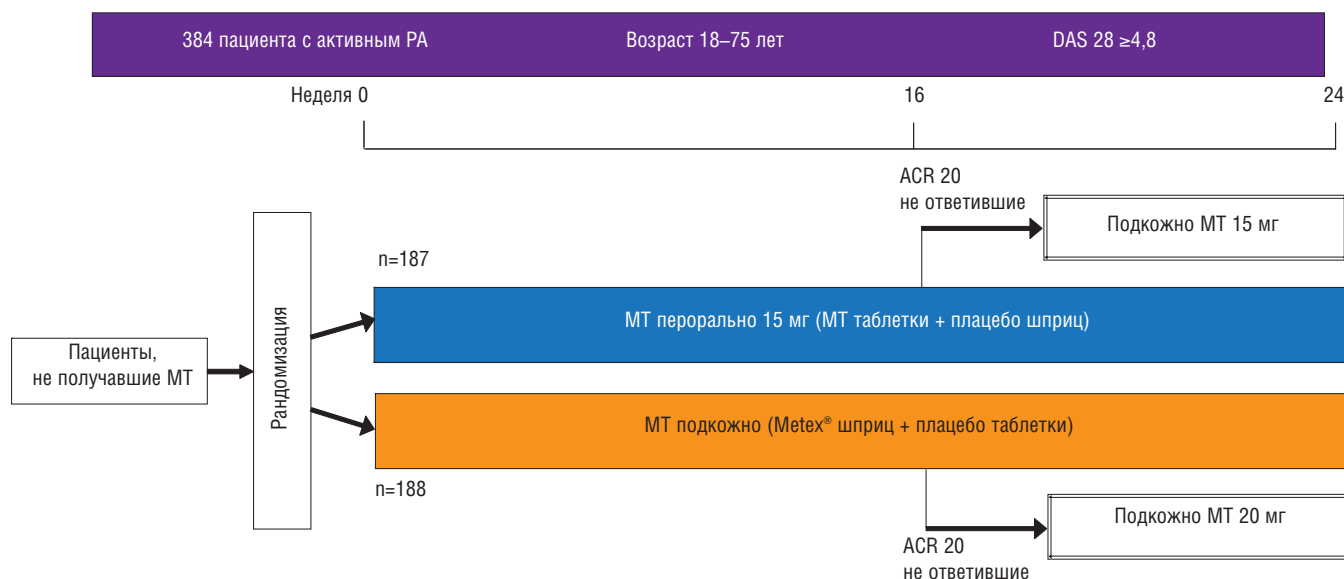


Рис. 10. План исследования J. Braun и соавт.

чем в общей популяции пациентов. Через 16 нед только 52 (14%) пациента были расценены как не ответившие на терапию. Эффект ACR 20 отмечен у 30% пациентов, принимавших перорально МТ (15 мг/нед), после «переключения» на подкожное введение МТ (также 15 мг/нед; рис. 12). Увеличение дозы подкожно вводимого МТ с 15 до 20 мг/нед позволило добиться эффекта ACR 20 у 23% пациентов. Частота НЭ в сравниваемых группах не различалась и составила на фоне подкожного введения МТ 66%, а перорального приема — 62%. Однако частота умеренных/тяжелых НЭ (> 3%) была выше при пероральном приеме МТ, чем при подкожном введении. В данной работе впервые в рамках РПКИ убедительно показано, что подкожное введение МТ более эффективно, чем пероральный прием.

Исследование CAMERA

Эффективность «переключения» с перорального приема на подкожное введение МТ убедительно продемонстрировано в исследовании CAMERA [59, 81]. Напомним, что CAMERA представляет собой 2-летнее рандомизированное открытое проспективное исследование, план которого соответствовал стратегии T2T, а именно — назначение МТ (7,5 мг/нед) перорально с быстрой эскалацией дозы (по 5 мг/нед) до достижения клинической ремиссии или максимальной дозы (30 мг/нед). Ремиссия определялась при ЧПС=0 и наличии двух из следующих критериев: ЧБС<5, СОЭ<20 мм/ч, оценка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) <20 мм. Если на фоне приема максимально переносимой дозы МТ перорально не удавалось достигнуть ремиссии, пациентам назначался МТ подкожно в той же дозе. Среди 151 пациента, включенного в исследование, 57 нуждалось в назначении МТ подкожно (в 21 случае — в связи с побочными эффектами, в 35 случаях — из-за недостаточной эффективности). До назначения МТ подкожно значение индекса DAS 28 в целом по группе составило 3,9, ЧБС — 4, ЧПС — 4, средняя пероральная доза МТ — 28 мг/нед. Через 1 мес после «переключения» с перорального приема МТ на подкожное введение у пациентов отмечено снижение индекса DAS 28 (в среднем на 0,3 единицы; $p<0,05$). Это не зависело от того, назначался ли МТ подкожно из-за побочных эффектов или недостаточной эффективности перорального приема МТ. Индекс DAS 28 продолжал снижаться на 0,5 единицы в течение последующих 4 мес лечения ($p<0,01$). При этом у 63% пациентов этот эффект был более выражен, чем в предшествующий период на фоне перорального приема МТ. Примечательно, что при неэффективности подкожного введения МТ назначение ЦсА не приводило к достоверной положительной динамике активности заболевания.

Исследование CATCH (The Canadian early Arthritis CoHort)

V.P. Vykerk и соавт. [82] представили предварительные результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования CATCH, в которое вошло 898 пациентов с ранним РА. В этом исследовании сравнивалась эффективность подкожного введения МТ (>20 мг/нед) в качестве первого БПВП, пероральной формы МТ и других стандартных БПВП. Установлено, что в группе пациентов, получавших МТ подкожно, частота развития ремиссии (DAS 28 <2,6) была достоверно

Таблица 6 Характеристика пациентов

Показатель	МТ подкожно (n=188)	МТ перорально (n=187)
Женщины, %	79	74
Возраст, годы	58	59
Время с момента постановки диагноза РА, мес	2,5	2,1
Без БПВП	75	75
1 БПВП	18	20
Прием ГК	71	67
РФ-позитивность	66	59
ЧБС (из 68)	23	24
ЧПС (из 68)	14	16
DAS 28	6,1	6,3
СРБ, мг/л	8,6	11,6
СОЭ, мм/ч	24	28

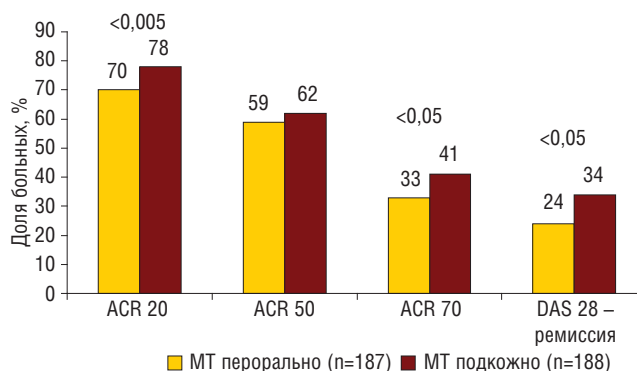


Рис. 11. Эффективность МТ в зависимости от пути введения

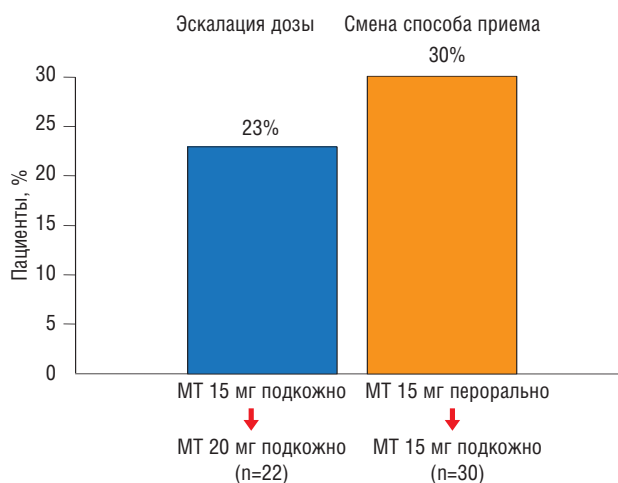


Рис. 12. Эффективность (ACR 20) МТ (16 нед) после смены вида терапии

Таблица 7 Частота развития (%) ремиссии у пациентов, получавших МТ подкожно, по сравнению с пероральным приемом МТ

Эффект	Подкожная форма МТ (n=126)	Другие БПВП (n=467)	p
DAS 28 <2,6 (через 12 мес)	53	40	0,04
DAS 28 <2,6 (по крайней мере 1 раз в течение 12 мес)	57	39	0,001



Рис. 13. Первая лекарственная форма метотрексата, которая специально разработана для лечения ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний

Метотрексат – цитотоксичный препарат, и контакт с ним требует особой осторожности



Забор метотрексата в шприц из флакона необходимо проводить в ламинарном шкафу

Метотрексат в шприце исключает контакт врача и пациента с препаратом

Женщины детородного возраста и мужчины, планирующие иметь детей, должны избегать прямого воздействия метотрексата

Рис. 14. Преимущества шприцев Metoject®. Безопасность

Более высокая эффективность

Более быстрое развитие эффекта

Высокая биодоступность

Лучшая переносимость

Лучшая приверженность лечению

Снижение потребности в назначении других БПВП и ГИБП

Фармакоэкономические преимущества 2 лет при комнатной температуре

Шприцы Metoject®



Возможно самостоятельное введение пациентом

Шприцы Metoject® могут храниться в течение

Рис. 15. Преимущества шприцев Metoject®. Эффективность

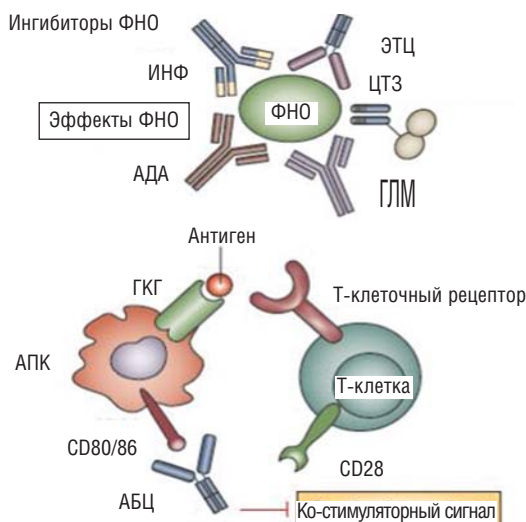


Рис. 16. Генно-инженерные биологические препараты: 2012

ГКГ – главный комплекс гистосовместимости, АПК – антиген-презентирующая клетка

выше, чем у пациентов, впервые начавших лечиться другими стандартными БПВП, и составила 50% против 31% ($p=0,02$) через 6 мес и 80% против 40% через 12 мес ($p<0,001$; табл. 7).

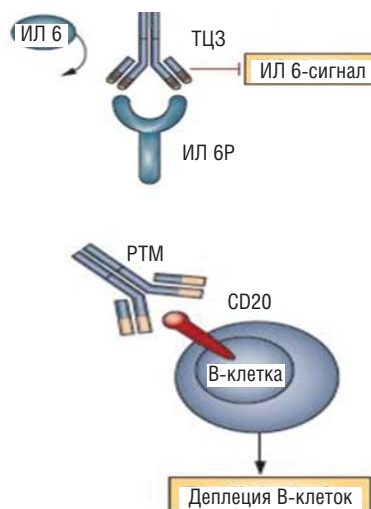
В. Nameed и соавт. [83] наблюдали две группы пациентов с РА. В первую вошли 40 пациентов (32 позитивных по РФ, у 15 из которых выявлялись эрозии в суставах), у которых на фоне перорального приема МТ сохранялась активность РА (DAS 28 составил 4,8). При назначении МТ подкожно в той же дозе у пациентов наблюдалось достоверное снижение активности РА до 4,2 ($p<0,006$). Во вторую группу вошли 68 пациентов (48 серопозитивных по РФ, 28 – с эрозиями в суставах), у которых на фоне перорального приема МТ развились гастроэнтерологические НЭ. При «переключении» на подкожное введение МТ отмечено существенное снижение индекса DAS 28 (с 4,1 до 3,0; $p=0,0001$) и уменьшение выраженности НЭ. Развитие ремиссии отмечено у 15 пациентов.

В 2010 г. в России зарегистрированы шприцы с МТ для подкожного введения (МЕТОЕКТ), применение которых позволяет оптимизировать терапию РА [79] (рис. 13–15).

Метотрексат и ГИБП

Одно из наиболее крупных достижений фармакотерапии РА в XXI в. связано с разработкой новой группы лекарственных средств, так называемых ГИБП, которые блокируют ведущие механизмы иммунопатогенеза РА [84, 85]. К ним относятся класс препаратов, получавших название ингибиторов ФНО α (ИНФ, АДА, голимумаб – ГЛМ, ЭТЦ и цертолизумаб – ЦТЗ), ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ 6) – тоцилизумаб (ТЦЗ), анти-В клеточный препарат – ритуксимаб (РТМ) и блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – АБЦ (рис. 16).

В настоящее время МТ рассматривается как основной препарат при проведении комбинированной с ГИБП терапии РА [86]. Эффективность и безопасность ГИБП, а также новых синтетических БПВП (например, ингибиторов JAK) оцениваются в РПКИ у пациентов с недостаточным эффектом МТ. При этом пациенты продолжают принимать МТ, поскольку «чистые» плацебоконтролируемые



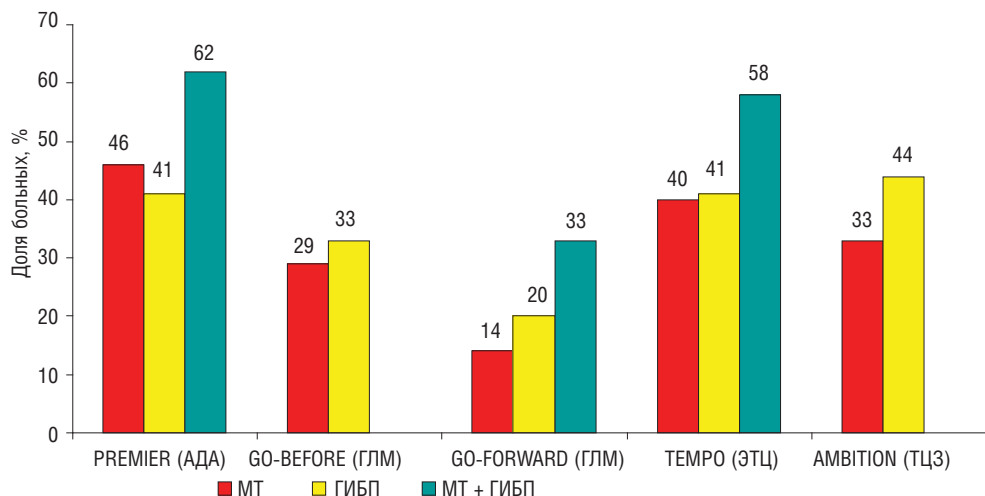


Рис. 17. Сравнительная эффективность (ACR 50) монотерапии МТ и ГИАП.

Данные, касающиеся сравнительной эффективности монотерапии МТ и АБЦ, МТ и РТМ, отсутствуют. ИНФ назначается только в комбинации с МТ

исследования в течение последних 10 лет не проводятся по этическим соображениям [87, 88].

По данным метаанализа РПКИ, эффективность монотерапии МТ не отличается от монотерапии ингибиторами ФНО α (ЭТЦ, АДА, ГЛМ) [25, 89, 90]. ИНФ применяется только в комбинации с МТ. Исследования, касающиеся сравнительной эффективности монотерапии МТ и АБЦ, отсутствуют. В настоящее время имеются данные только одного РПКИ, в котором продемонстрированы преимущества монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией МТ [91] (рис. 17).

Особенно высокая эффективность монотерапии МТ продемонстрирована при раннем РА, хотя она и уступает комбинированной терапии МТ и ГИАП, особенно у пациентов с высокой активностью заболевания [92, 93].

Комбинированная терапия МТ и ГИАП более эффективна, чем монотерапия МТ, и при развернутом РА (у пациентов, резистентных к МТ) [25, 94–110] (рис. 18). В то же время следует подчеркнуть, что только часть пациентов

с РА, наблюдаемых в клинической практике, соответствует критериям «включения» при проведении РПКИ ГИАП [111, 112], а термин «неэффективность МТ» плохо стандартизован и касается в первую очередь таблетированной формы МТ. Это дает основание предположить, что использование современных схем назначения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты, комбинация с ГК) и особенно применение подкожного введения МТ позволяет повысить эффективность терапии и снизить потребность в назначении ГИАП (рис. 19).

Материалы национальных регистров свидетельствуют о том, что прием МТ существенно увеличивает «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО α по сравнению с монотерапией этими ГИАП или при их комбинации с другими синтетическими БПВП [113–115].

Принципиальное значение имеют данные о том, что отсроченное назначение ГИАП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективно, как и комбинированная терапия МТ и ГИАП (АДА и ЭТЦ) начиная с дебюта болезни (табл. 8).

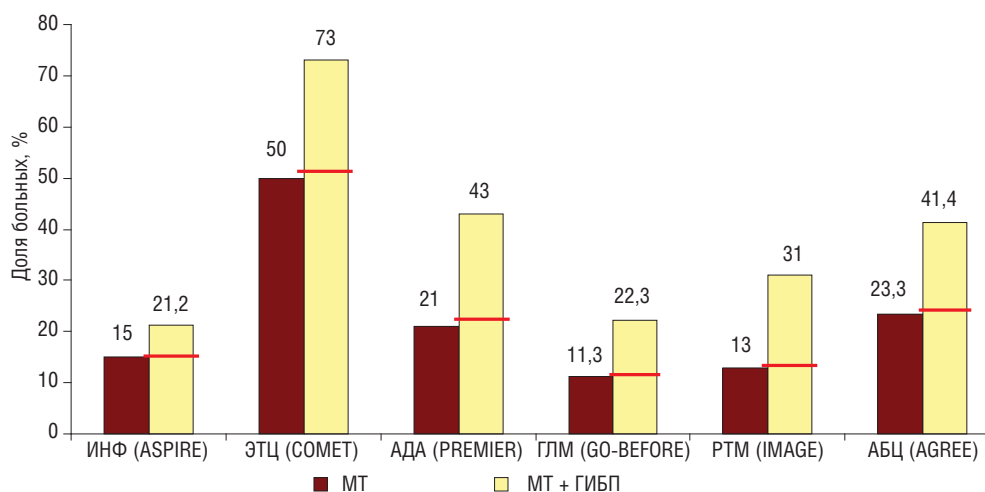


Рис. 18. Частота развития ремиссии (DAS 28 <2,6) на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИАП при раннем РА (по данным РПКИ)

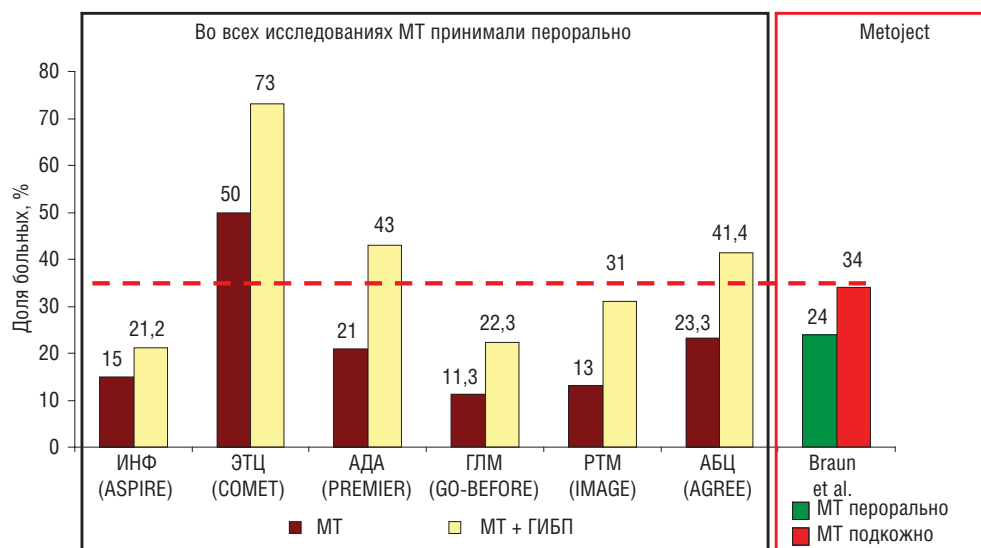


Рис. 19. Частота развития ремиссии (DAS 28 < 2,6) на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА (по данным РПКИ)

Исследование GUEPARD (французский акроним GUErre la PolyArthrite Rhumatoide Debutante – Cure early RA)

Целью исследования GUEPARD [116, 117] было оценить эффективность ранней комбинированной терапии АДА и МТ по сравнению с монотерапией МТ и отсроченным (через 3 мес) назначением АДА при недостаточной эффективности МТ. В исследование было включено 65 пациентов с ранним активным РА (длительность заболевания ≤ 6 мес, DAS 28 ≥ 5,1). Больные были рандомизированы на две группы. В группе 1 пациенты получали монотерапию МТ, в группе 2 – комбинированную терапию МТ и АДА. Необходимость модификации терапии оценивали каждые 3 мес. При недостаточном эффекте монотерапии МТ (максимальная доза 20 мг/нед) пациентам назначали АДА (40 мг/2 нед), а при недостаточном эффекте – в дозе 40 мг в неделю. Через 12 нед эффективность терапии в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако через 52 нед эти различия нивелировались. Сходные данные получены и при анализе динамики индекса HAQ и SF-36. Не отмечено статистически значимых различий между группами и по динамике деструкции суставов. Преимущества стратегии лечения РА, основанной на раннем назначении МТ в вы-

соких дозах и АДА при недостаточной эффективности монотерапии МТ (в течение 3 мес), подтверждена данными сравнительного анализа результатов исследования GUEPARD и пациентов, наблюдающихся в рамках программы ESPOIR [95]. Напомним, что ESPOIR представляет собой многоцентровое исследование исходов раннего РА в реальной клинической практике, которое проводится под эгидой Французской ассоциации ревматологов [118]. Установлено, что пациенты, наблюдавшиеся в исследовании GUEPARD, имеют достоверно лучший исход по кумулятивному показателю, включающему значение HAQ < 0,5, отсутствие прогрессирования деструкции суставов и развитие ремиссии. Примечательно, что пациенты, включенные в исследование ESPOIR, достоверно реже получали лечение МТ, АДА и чаще – ГК.

Исследование COMET (COmbination of METhotrexate and etanercept)

Завершено многоцентровое международное РПКИ COMET, в которое были включены пациенты (n=542) с ранним (длительность от 3 мес до 2 лет) активным РА (DAS 28 > 3,2 и увеличение СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 20 мг/л), не получавших МТ [119–121]. При этом у 92% пациентов была высокая активность заболевания (DAS 28 > 5,1). Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе пациенты были рандомизированы на две группы. В первую вошли 274 пациента, получавшие ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ, а во вторую – только МТ. В зависимости от эффекта (ЧБС и ЧПС) доза МТ увеличивалась до 20 мг/нед в течение 8 нед (стартовая доза 7,5 мг/нед). Длительность лечения составила 52 нед. К окончанию первой фазы исследования ремиссия имела место у 50% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ и МТ, и только у 28% пациентов, получавших монотерапию МТ (p < 0,0001), а низкая активность – соответственно у 64 и 41% пациентов (p < 0,001). Хороший/умеренный ответ по критериям EULAR имел место у 94% получавших комбинированную терапию и у 80% пациентов, получавших монотерапию (p < 0,001). При этом различия в эффективности лечения были достоверны, начиная со 2-й недели исследования. Среди паци-

Таблица 8 Основные исследования эффективности ранней и отсроченной комбинированной терапии МТ и ГИБП

Исследование	Терапия
BeST	МТ
	МТ + ИНФ
GUEPARD	МТ
	МТ + АДА
TEAR	МТ
	МТ + ЭТЦ
COMET	МТ
	МТ + ЭТЦ
OPTIMA	МТ + АДА

ентов, получавших комбинированную терапию, у которых имел место хороший/умеренный ответ по критериям EULAR к 12-й неделе, у 94% пациентов эффект сохранялся через 24 нед. При этом среди пациентов, не ответивших на комбинированную терапию через 12 нед, у 54% развился хороший/умеренный эффект по критериям EULAR через 24 нед, а у 27% — клиническая ремиссия. Среди пациентов с высокой активностью отсутствие рентгенологического прогрессирования имело место у 80% в группе комбинированной терапии и у 59% получавших монотерапию МТ ($p<0,0001$). Комбинированная терапия МТ и ЭТЦ существенно превосходила монотерапию МТ по влиянию на параметры качества жизни (HAQ).

На втором этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы: группа I ($n=111$) продолжала получать комбинированную терапию ЭТЦ и МТ (ЭМ/ЭМ); группа II ($n=111$) получала монотерапию ЭТЦ вместо комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (ЭМ/Э); группа III ($n=90$) получала комбинированную терапию ЭТЦ и МТ вместо монотерапии МТ (М/ЭМ); группа IV ($n=99$) продолжала получать монотерапию МТ (М/М). Через 2 года частота ремиссии (DAS 28 $<2,6$) была достоверно выше у пациентов групп ЭМ/ЭМ и М/ЭМ, чем в группе М/М ($p<0,01$). Однако достоверных различий в отношении эффективности между пациентами с ранним (ЭМ/ЭМ) и отсроченным (М/ЭМ) назначением ЭТЦ не отмечено. Достоверных различий в частоте ремиссии у пациентов из групп ЭМ/Э и М/М также не установлено. В то же время число пациентов с отсутствием прогрессирования деструкции суставов ($n=360$) также было достоверно выше в группе ЭМ/ЭМ, чем в трех других группах ($p<0,01$). В то же время число пациентов, у которых имели место все три компонента ремиссии (DAS 28 $<2,6$, отсутствие рентгенографического прогрессирования деструкции суставов и нормальные значения индекса HAQ), было сходным в первых трех группах (39; 32 и 36% соответственно) и существенно ниже у пациентов, постоянно получавших монотерапию МТ (18%). При ретроспективном анализе этого исследования обнаружено, что очень раннее назначение комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (в течение первых 4 мес от начала болезни) ассоциируется с более высокой (70%) частотой развития ремиссии, чем на более поздней стадии болезни. У пациентов, получавших монотерапию МТ, существенных различий по частоте развития ремиссии в зависимости от сроков назначения лечения не отмечено. Эти данные свидетельствуют об определенных преимуществах очень раннего назначения комбинированной терапии ЭТЦ и МТ. Однако, поскольку монотерапия МТ также часто индуцирует развитие ремиссии, проблема персонализированной терапии РА остается открытой.

Исследование TEAR (Treatment of Early Aggressive RA)

Данные, полученные в исследовании COMET, в определенной степени отличаются от результатов исследования TEAR, целью которого было сравнение эффективности тройной терапии стандартными БПВП (МТ, СУЛЬФ, гидроксихлорохин — ГХ) и комбинированной терапии ЭТЦ и МТ у пациентов с ранним РА [122]. В исследование было включено 755 пациентов, рандомизированных на 4 группы: МТ и ЭТЦ; тройная терапия БПВП; эскалационная терапия (МТ, затем ЭТЦ) и эскалационная терапия (МТ, затем тройная терапия стандартными

БПВП). Эскалация терапии проводилась в тех случаях, когда через 6 мес монотерапии МТ индекс DAS 28 был $>3,2$. Критериями включения в исследование были длительность РА <3 лет, достоверный диагноз РА (критерии ACR 1987 г.), положительные результаты определения РФ и/или АЦЦП или ≥ 2 эрозий в суставах, ≥ 4 ЧБС и ЧПС. На момент включения в исследование средняя длительность болезни составила 3,6 мес, более 90% были серопозитивны по РФ, среднее значение DAS 28 составило 5,8, ЧБС 14,3, ЧПС 12,8. Через 2 года статистически достоверных различий в отношении эффективности терапии в сравниваемых группах выявлено не было. Однако скорость развития эффекта была выше у пациентов, получавших вначале МТ и ЭТЦ или МТ и тройную терапию БПВП ($p<0,0001$ в обоих случаях). Ранняя комбинированная терапия ЭТЦ и МТ ассоциировалась с более выраженным подавлением прогрессирования деструкции суставов (0,6) по сравнению с комбинированной терапией МТ и стандартными БПВП (2,4; $p=0,18$), независимо от времени назначения (раннее или отсроченное) препаратов.

Исследование BeSt (BeSt — голландский акроним для Behandel-Strategieën или «стратегии лечения»)

Цель исследования BeSt — изучение наиболее эффективной (качество жизни, замедление прогрессирования деструкции суставов) стратегии лечения РА [64, 124]. План исследования базировался на трех основных компонентах:

- раннее начало активной терапии;
- тщательный мониторинг ее эффективности (каждые 3 мес);
- модификация терапии по определенной программе для достижения низкой активности заболевания (значение индекса DAS 44 $<2,4$).

В исследование было включено 508 пациентов с ранним РА (медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составляла 2 нед), активным РА (средний счет DAS 44, HAQ $1,4\pm0,7$). У 72% всех пациентов на рентгенограммах кистей или стоп исходно выявлялись эрозии. Больные были разделены на 4 группы:

- Группа 1 ($n=126$; последовательная монотерапия): МТ, затем СУЛЬФ, затем лефлуномид (ЛЕФ) и ИНФ в комбинации с МТ.
- Группа 2 ($n=121$; «step-up» комбинированная терапия): МТ, затем СУЛЬФ, ГХ, преднизон и ИНФ и МТ.
- Группа 3 ($n=133$; комбинированная терапия с применением преднизона): комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и преднизоном (в большой дозе, которая постепенно снижалась), затем МТ, ЦсА и преднизон, и заменялась она ИНФ и МТ.
- Группа 4 ($n=128$; комбинированная терапия с применением ИНФ и МТ): ИНФ (3 мг/кг в неделю по стандартной схеме) в комбинации с МТ, затем последовательно ЛЕФ, СУЛЬФ и МТ в комбинации с ЦсА и преднизоном.

После того как счет активности болезни (с учетом 44 суставов — DAS 44) достигал $\leq 2,4$ и сохранялся как минимум в течение 6 мес, интенсивность лечения постепенно уменьшалась до применения одного БПВП в поддерживающей дозе. Вначале во всех группах отменяли ИНФ и преднизон. Если счет DAS 44 $\leq 2,4$ не достигался, через каждые 3 мес наблюдения лечение изменялось

согласно разработанной программе. Первичными конечными точками были физическая функция (D-HAQ) и рентгенологические изменения суставов (метод Sharp). Вторичными конечными точками была оценка эффективности терапии (критерии ACR) и частоты ремиссии (DAS 44 составлял $<1,6$).

Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет DAS 44 $\leq 2,4$), было больше в группах 3 (71%) и 4 (74%) по сравнению с группами 1 (53%) и 2 (64%); группа 1 против группы 3 — $p=0,004$; группа 1 против группы 4 — $p=0,001$). Вследствие устойчивого клинического эффекта интенсивность терапии удалось уменьшить у большего числа пациентов групп 3 (78%) и 4 (50%). В целом через 1 год клиническая ремиссия (DAS 44 $<1,6$) была достигнута у 32% пациентов [123, 124]. Прогрессирование деструкции суставов у пациентов групп 3 и 4 было достоверно ниже, чем у пациентов групп 1 и 2. Отсутствие прогрессирования общего счета Sharp наблюдалось у большего числа пациентов группы 3 (87%) и группы 4 (93%), чем у пациентов группы 1 (67%) и группы 2 (73%); группы 3 и 4 против группы 1 и 2 — $p<0,01-0,001$). Через 2 года лечения низкая активность (DAS 44 $<2,4$) была достигнута в группах 1–4 соответственно у 75, 81, 78 и 82% пациентов ($p>0,05$). В группах 1 и 2 для достижения этой цели пришлось изменить лечение у большего числа пациентов, а у пациентов групп 3 и 4 удалось уменьшить или прекратить первоначально применявшуюся комбинированную терапию. Кроме того, в группах 1–4 удалось достигнуть клинической ремиссии (DAS 44 $<1,6$) соответственно у 46; 38; 41 и 42% пациентов, а в группах 3 и 4 отмечено меньшее прогрессирование структурных изменений [125]. Через 4 года у 43% пациентов была достигнута ремиссия, а у 13% — безлекарственная ремиссия, в том числе у 14; 12; 8 и 18% пациентов в группах 1–4 соответственно [126]. При этом прогрессирование деструкции суставов реже наблюдалось у пациентов группы 3 (38%) и группы 4 (31%), чем в группе 1 (51%) и в группе 2 (54%; $p<0,05$). Через 5 лет безлекарственная ремиссия имела место у 23% пациентов, однако 46% из них были вынуждены возобновить терапию (увеличение DAS 44 $>1,6$), а у 53% безлекарственная ремиссия сохранялась в течение 23 мес. Через 7 лет наблюдения у 79% пациентов наблюдалась низкая активность заболевания, а у 49% — безлекарственная ремиссия (в среднем 36 мес) [127, 128]. Различий по частоте ремиссии между группами пациентов не отмечено. В то же время значения индекса HAQ в группе 4 были достоверно ниже, чем в группах 1 и 2.

Таким образом, ранняя, активная, тщательно контролируемая терапия стандартными БПВП (в первую очередь МТ) с включением при необходимости в схему лечения ингибиторов ФНО α (ИНФ) позволяет улучшить прогноз у пациентов с ранним РА.

Данные недавних РПКИ свидетельствуют о том, что монотерапия МТ является перспективным подходом в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО.

Исследование OPTIMA (A Multicentre, Randomized, Double Period, Double-Blind Study to Determine the Optimal Protocol for Treatment Initiation With Methotrexate and

Adalimumab Combination Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis)

С точки зрения места МТ в реализации концепции «Лечение до достижения цели» особый интерес представляют исследования, касающиеся оптимального ведения пациентов, достигших клинической ремиссии. В этом отношении интерес представляет исследование OPTIMA [129–131]. В исследование включено 1032 пациента с ранним активным РА (длительность заболевания <1 года, DAS 28 $>3,2$, ЧБС >8 , ЧПС >6 , СОЭ ≥ 28 мм/ч или СРБ ≥ 15 мг/л, более одной эрозии в суставах, обнаружение РФ и/или АЦЦП). Средняя продолжительность заболевания составила 4,2 мес, DAS 28 — 6,0 (81,4% больных имели DAS 28 $>5,1$), HAQ — 1,6. Больные были рандомизированы на две группы: комбинированная терапия АДА и МТ и монотерапия МТ (20 мг/нед). Исследование включало два этапа. В течение первого этапа (26 нед) оценивали эффективность комбинированной терапии АДА и МТ по сравнению с монотерапией МТ. На втором этапе (52 нед) оценивали эффективность монотерапии МТ после отмены АДА у пациентов, достигших низкой активности на фоне комбинированной терапии МТ и АДА в течение первого этапа исследования. Среди 466 пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, 207 (44%) пациентов достигли низкой активности (DAS 28 $<3,2$) заболевания. Эти больные были разделены на две группы: в группу 1 ($n=102$) вошли пациенты, у которых АДА был отменен и они продолжали получать монотерапию МТ, в то время как пациенты группы 2 ($n=105$) продолжали получать комбинированную терапию АДА и МТ. По исходной характеристике (до включения в исследование) сравниваемые группы пациентов не различались. Средняя продолжительность заболевания составила 3,9 мес, среднее значение DAS 28 — 5,9 и 5,7, ЧБС 25,5 и 23,3, ЧПС 16,4 и 15,4, СРБ 28,4 и 23,5 мг/л, а общий счет Шарпа (ОСШ) 12,2 и 10,8 соответственно. Установлено, что исходы заболевания (через 78 нед) в сравниваемых группах пациентов существенно не различались. Так, эффект (ACR 20/50/70) имел место у 94; 80 и 65% пациентов, получавших монотерапию МТ, и у 95; 89 и 77% пациентов в группе комбинированной терапии МТ и АДА ($p<0,05$ только по ACR 70). Частота низкой активности (DAS 28 $<3,2$) и ремиссии (DAS 28 $<2,6$) по критериям EULAR была выше в группе комбинированной терапии МТ и АДА (91 и 86%), чем монотерапии МТ (81 и 66%; $p<0,04$ и $p<0,001$ соответственно). Однако при использовании более «жестких» критериев (SDAI $<3,3$ и CDAI $<2,8$) различий в частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было (51% против 62% и 51% против 61%; $p>0,05$ в обоих случаях). Более того, в сравниваемых группах не отмечено существенных различий в динамике прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования и индекса HAQ ($p>0,05$ во всех случаях).

Исследование HIT HARD

Совсем недавно было проведено РПКИ, целью которого была оценка эффективности индукционной терапии АДА в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ [132]. В исследование было включено 172 пациента с ранним РА (продолжительность болезни <12 нед), активным (ЧБС и ЧПС >6 , СРБ >10 мг/л), ко-

торые не получали БПВП. Средняя продолжительность заболевания составила 1,8–1,9 мес, 68–69% пациентов были серопозитивны по РФ, 52–54% – по АЦЦП. Среднее значение DAS 28 составило 6,2–6,3, HAQ 1,3–1,4. Общая длительность исследования составила 48 нед. Больные были рандомизированы на две группы: группа 1 получала МТ (15 мг/нед, подкожно) в комбинации с АДА, а группа 2 – монотерапию МТ (15 мг/нед, подкожно). Через 24 нед пациенты обеих групп получали монотерапию МТ. Первичной конечной точкой была частота ремиссии (DAS 28), эффект по ACR 50 и динамика HAQ через 48 нед. Через 24 нед частота ремиссии (DAS 28 <2,6), эффект по ACR 50 и ACR 70 были выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ (47; 65,6 и 47,1% соответственно), чем монотерапию МТ (30,6; 49,4 и 35,3% соответственно; $p=0,03$ – $0,07$). После переключения на монотерапию МТ соответствующие показатели составили в группе изначально комбинированной терапии 43,8; 54 и 41%, в группе монотерапии – 36,8; 48,2 и 35,3% ($p>0,05$). Важно, что через 48 нед прогрессирование деструкции суставов (ОСШ) было меньше в группе пациентов, вначале получавших комбинированную терапию АДА и МТ, чем в группе монотерапии МТ в течение всего периода исследования ($p=0,03$). Полученные данные не поддаются однозначной трактовке. С одной стороны, они могут свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии МТ для поддержания ремиссии после завершения индукционной терапии АДА и МТ и, таким образом, несколько расходятся с данными, полученными в исследовании OPTIMA. С другой стороны, обращают на себя внимание недостатки этого исследования, а именно: небольшое число пациентов; возможно, недостаточная доза МТ (15 мг/нед); жесткая рандомизация, не позволившая выделить группу пациентов, у которых монотерапия МТ может оказаться достаточной для поддержания ремиссии.

Исследование PRESERVE (A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose

Etanercept + MTX v full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population)

В исследовании PRESERVE [133] оценивалась возможность поддержания ремиссии у пациентов с РА с использованием очень низких доз ЭТЦ в комбинации с МТ. В исследование вошли 604 пациента с умеренной активностью РА (DAS 28 составил 3,3–5,1), у которых на фоне комбинированной терапии ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ через 36 нед была достигнута низкая активность (DAS 28 <3,2) или ремиссия (DAS 28 <2,6) заболевания. Пациенты были рандомизированы на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие стандартную дозу ЭТЦ (50 мг/нед), во вторую – низкую дозу ЭТЦ (25 мг/нед) в комбинации со стабильной дозой МТ, в третью – монотерапию МТ и ПЛ. Через 52 нед низкая активность заболевания сохранялась у 82,6% пациентов, получавших стандартную дозу ЭТЦ, у 79,1% пациентов с низкой дозой ЭТЦ и у 42,6% – на монотерапии МТ и ПЛ ($p<0,0001$), а ремиссия – у 66,7; 60,2 и 29,4% соответственно ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и ЭТЦ, но в меньших дозах, в отношении поддержания ремиссии.

Метотрексат и коморбидные заболевания

Важным достоинством лечения МТ, отличающим его от других стандартных БПВП, является снижение риска кардиоваскулярных осложнений (включая инфаркт миокарда) [134, 135], которые являются одной из основных причин преждевременной летальности пациентов с РА [136] (рис. 20). Этот эффект связывают не только с противовоспалительным действием МТ, но и с прямым антиатерогенным эффектом, связанным со способностью МТ выводить холестерин из пенистых клеток в атеросклеротической бляшке [137].

По данным метаанализа, длительный прием МТ не ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений [47, 138].

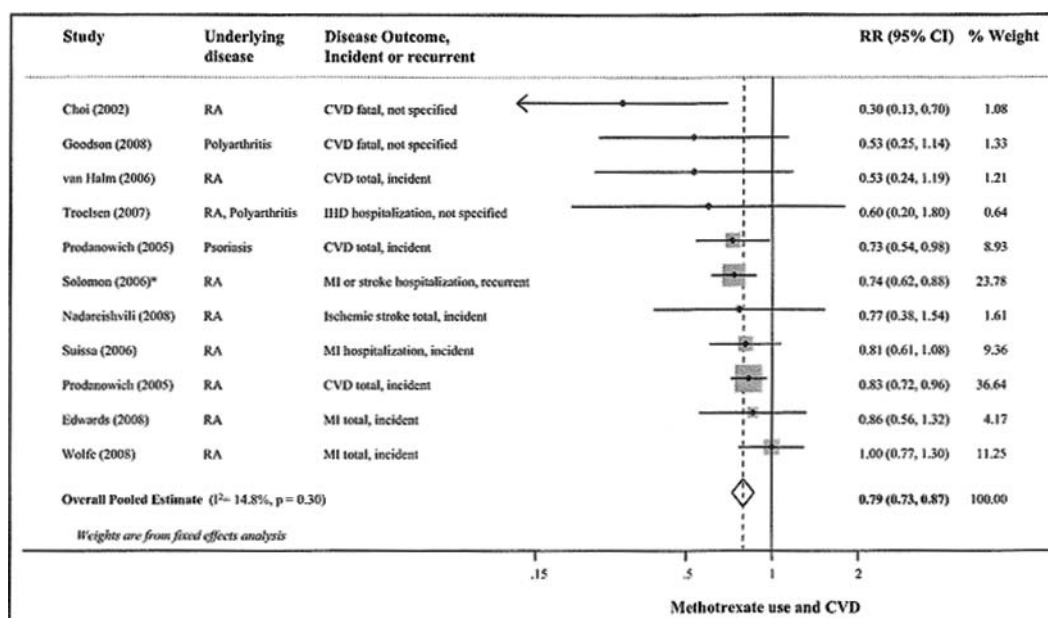


Рис. 20. Метотрексат снижает риск кардиоваскулярной летальности при РА

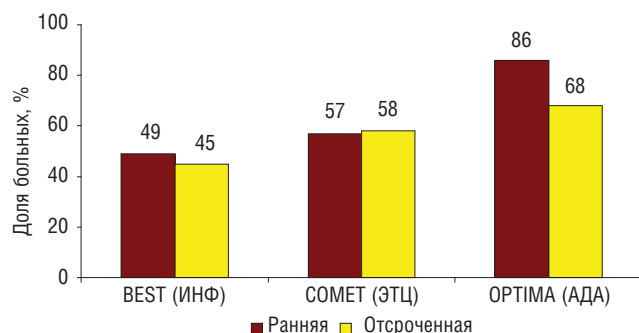


Рис. 21. Частота развития ремиссии на фоне ранней и отсроченной комбинированной терапии МТ и ГИБП

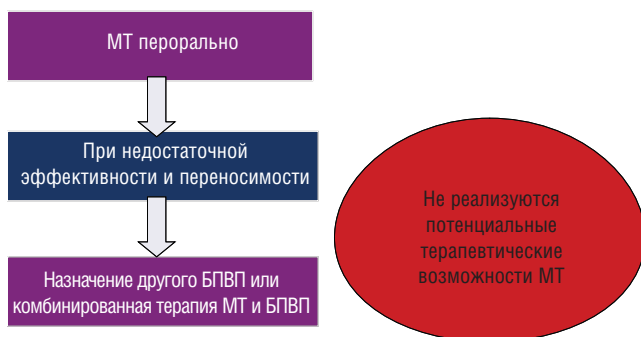


Рис. 22. Современная тактика лечения

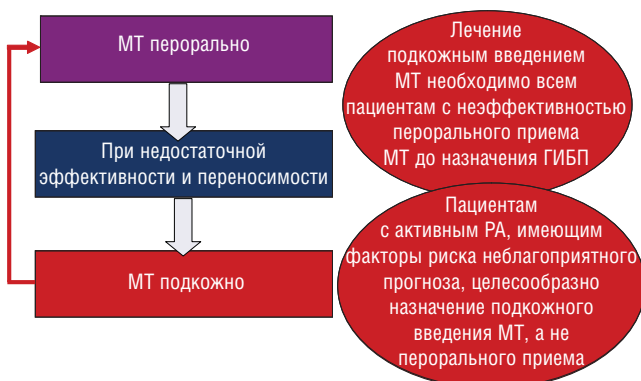


Рис. 23. Перспективы терапии МТ

Выводы

С позиции «медицины, основанной на доказательствах» МТ — единственный стандартный БПВП, который может быть использован для вторичной профилактики развития РА у пациентов с НДА и индукции ремиссии при раннем РА [32, 139] (рис. 21). Назначение **подкожного** введения МТ позволит повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА независимо от стадии заболевания (рис. 22, 23).

Применение МТ при РА:

основные выводы и рекомендации

1. МТ — препарат «первой линии» лечения РА с доказанной эффективностью и безопасностью (**уровень доказательности 1a**). Низкая частота НЭ способствует проведению терапии МТ в течение длительного времени (**уровень доказательности 2b**).

Примечание. По данным систематического обзора [21] (97 РКИ; 14 159 пациентов), МТ более эффективно контролирует симптомы и прогрессирование деструкции суставов, чем другие БПВП ($ES=1,42$; 95% ДИ 0,65–2,18). По данным систематического обзора, МТ обладает меньшей токсичностью, чем другие БПВП, за исключением ГХ [22]. Поскольку по рекомендациям EULAR лечение РА следует начинать как можно раньше [2], фармакотерапию РА (при отсутствии противопоказаний и удовлетворительной переносимости) следует начинать с назначения МТ.

Поддержано рекомендациями EULAR [2] и национальных ассоциаций ревматологов [35–48].

2. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения МТ в качестве препаратов «первой линии» могут быть назначены ЛЕФ, СУЛЬФ или парентеральные препараты золота (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. По данным метаанализа РПКИ, эти препараты обладают сходной с МТ эффективностью и токсичностью [140].

Поддержано рекомендациями EULAR [2] и национальных ассоциаций ревматологов [35–48].

3. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НЭ (прием алкоголя), исследовать лабораторные параметры (аспартатаминотрансфераза — АСТ, аланинаминотрансфераза — АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки (**уровень доказательности 4**); следует проинформировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НЭ (**уровень доказательности 2b**).

Примечание. Поддержано рекомендациями EULAR [49] и национальных ассоциаций ревматологов [36, 40, 42, 45].

4. Доза МТ должна быть индивидуализирована. Лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с увеличением по 5 мг каждые 2–4 нед до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (**уровень доказательности 2b**).

Примечание. По данным систематического обзора [141], высокая стартовая доза (25 мг/нед) или очень быстрая эскалация дозы (5 мг/нед) ассоциируется с более быстрым развитием клинического эффекта, но и с увеличением частоты НЭ (гастроэнтерологических), чем более низкая стартовая доза (5–15 мг/нед) и медленная эскалация дозы.

Поддержано рекомендациями EULAR [49] и национальных ассоциаций ревматологов [36, 48].

5. При недостаточной эффективности и переносимости (нетяжелые НЭ) перорального приема МТ целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата (**уровень доказательности 2b**).

Примечание. Данные систематического обзора [141], РПКИ [80] и открытых исследований [77, 78] свидетельствуют о более высокой эффективности и лучшей переносимости подкожного введения МТ, чем его перорального приема в той же дозе.

Поддержано рекомендациями EULAR [49] и национальных ассоциаций ревматологов [36, 37, 48].

6. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. Данные метаанализа РКИ свидетельствуют о снижении частоты гастроэнтерологических и печеночных НЭ [142].

Поддержано рекомендациями EULAR [49] и национальных ассоциаций ревматологов [36, 48].

7. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение уровней АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем — каждые 3 мес; клиническую оценку НЭ и факторов риска следует проводить во время каждого визита пациентов (**уровень доказательности 4**).

Примечание. Поддержано рекомендациями EULAR [49] и национальных ассоциаций ревматологов [35, 36, 48].

8. Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза верхней границы нормы (ВГН); возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН, следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические процедуры (**уровень доказательности 2b**).

Примечание. Поддержано рекомендациями EULAR [49].

9. У пациентов, не получавших МТ, соотношение эффективности/токсичности в пользу монотерапии МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. Данные метаанализа РПКИ [23].

Поддержано рекомендациями EULAR [49] и национальных ассоциаций ревматологов [36, 49].

10. Комбинированную терапию МТ и ЛЕФ следует проводить с осторожностью из-за высокого риска развития НЭ (гастроэнтерологических и печеночных) [46] (**уровень доказательности 1a**); комбинированная терапия МТ и ЛЕФ не имеет преимуществ перед комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП.

Примечание. Данные РПКИ [143].

Поддержано рекомендациями EULAR [49] и национальных ассоциаций ревматологов [36].

11. МТ является «якорным» препаратом при проведении комбинированной терапии БПВП и ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. Данные метаанализов РПКИ [24].

Поддержано рекомендациями EULAR [2,49] и национальных ассоциаций ревматологов [35–48].

12. У пациентов, не получавших МТ, монотерапия МТ столь же эффективна, как и монотерапия ингибиторами ФНО α (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. Данные РПКИ [144–148] и их метаанализ [24, 89, 90].

13. У пациентов с ранним РА, не получавших МТ, комбинированная терапия МТ и ГИБП (ГЛМ, АДА, ЭТЦ, ИНФ, АБЦ, РТМ) более эффективна, чем монотерапия МТ (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. Данные РПКИ [64, 144–155] и их метаанализ [24, 92, 93].

14. У пациентов с развернутым РА, резистентным к МТ, комбинированная терапия МТ и ГИБП (ГЛМ, АДА, ЭТЦ, ИНФ, АБЦ, РТМ и ТЦЗ) более эффективна, чем монотерапия МТ (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. Данные РПКИ [156–197] и их метаанализ [25, 94–110].

15. У пациентов с развернутым РА, резистентным к МТ, комбинированная терапия ГИБП и МТ более эффективна, чем монотерапия ГИБП (**уровень доказательности 1a**).

Примечание. Данные РПКИ [156, 189] и их метаанализ [25].

16. У пациентов, достигших ремиссии на комбинированной терапии МТ и ГИБП, возможен перевод на монотерапию МТ без обострения заболевания (**уровень доказательности 2b**).

Примечание. Данные РПКИ [131–133].

17. Лечение МТ может быть продолжено без риска развития осложнений в периоперационный период при протезировании суставов (**уровень доказательности 1b**).

Примечание. Данные РПКИ [198–200].

Поддержано рекомендациями EULAR [49].

18. Лечение МТ следует прервать по крайней мере за 3 мес до планируемой беременности у мужчин и женщин и в период беременности и лактации у женщин (**уровень доказательности 4**).

Примечание. Поддержано рекомендациями EULAR [46].

19. На фоне лечения МТ возможен безопасный прием большинства лекарственных препаратов, включая НПВП; не следует применять триметоприм/сульфаметоксазол и высокие дозы аспирина (**уровень доказательности 4**).

Примечание. Данные систематического обзора [201], рекомендации национальных ассоциаций ревматологов [37].

20. Лечение МТ может быть продолжено на фоне некоторых распространенных инфекций (**уровень доказательности 3b–4**). Лечение МТ не ассоциируется с риском активации туберкулезной инфекции (**уровень доказательности 4**).

Примечание. Данные систематического обзора [138].

21. Лечение МТ снижает риск развития кардиоваскулярных катастроф (**уровень доказательности 1b–IV**).

Примечание. Данные систематических обзоров и метаанализов [135, 136].

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
- Smolen J.S., Lamdewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
- Smith J.M., Cosulich D.B., Hultquist M.E., Seeger D.R. The chemistry of certain pteroylglutamic acid antagonists. *Trans N Y Acad Sci* 1948;10:82–3.
- Farber S., Diamond L.K., Mercer R.D. et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787–93.
- Gubner R., August S., Gimberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:176–82.
- Willkens R.F. et al. Low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1980;7:501–5.
- Steinsson K., Weinstein A., Korn J., Abeles M. Low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982;9:860–6.
- Wilke W.S., Calabrese L.H., Scherbel A.L. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Pilot study. *Cleve Clin Q* 1980;47:305–9.
- Hoffmeister R.T. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983;75:69–73.
- Karger T., Rau R. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate (in German). *Z Rheumatol* 1982;41:164.
- Weinblatt M.E., Coblyn J.S., Fox D.A. et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818–22.
- Andersen P.A., West S.G., O'Dell J.R. et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1985;103:489–96.
- Thompson R.N., Watts C., Edelman J., Russell A.S. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:760–2.
- Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis – a controlled clinical trial. *Arthr Rheum* 1985;28:721–9.
- 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;16:313–20.
- Rau R., Herborn G. Intravenous treatment of highly active rheumatoid arthritis with methotrexate. In: Rau R. (ed.). *Low dose methotrexate therapy in rheumatic diseases*. Basel: Karger, 1986.
- Michaels R.M., Nashel D.J., Leonard A. et al. Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1982;25:339–41.
- Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. М.: Филоматис, 2005; 196 с.
- Cronstein B.N. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005;57:163–72.
- Wessels J.A.M., Huizinga T.W.J., Guchelaar H.-J. Recent insight in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:249–55.
- Kuriya B., Arkema E.V., Bykerk V.P., Keystone E.C. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1298–304.
- Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewe R. et al. Current evidence of management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004–9.
- Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100–4.
- Katchamat W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C.E. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105–12.
- Nam, J.L., Winthrop, K.L., van Vollenhoven R. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.
- Weinstein A., Marlowe S., Korn J., Farouhar F. Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: Long-term observations. *Am J Med* 1985;79:331–7.
- Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. Jr. et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Arthr Rheum* 1985;28:721–30.
- Weinblatt M.E., Weissman B.N., Holdsworth D.E. et al. Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 84-month update. *Arthr Rheum* 1992;35:129–37.
- Weinblatt M.E., Kaplan H., Germain B.F. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthr Rheum* 1994;37:1492–8.
- Kremer J.M., Phelps C.T. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Update after a mean of 90 months. *Arthr Rheum* 1992;35:138–45.
- Kremer J.M. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: Follow-up after a mean of 13.3 years. *Arthr Rheum* 1997;40:984–5.
- Pincus T., Furer V., Sokka T. Underestimated of the efficacy, effectiveness, tolerability, and safety of weekly low-dose methotrexate in information presented to physician and patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl. 61):S68–S79.
- Pincus T., Cronstein B., Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S1–S2.
- Sokka T. Increases in the use of methotrexate since the 1980s. *Clin Exp Rheumatol* 2010;(Suppl. 61):S13–S20.
- Singh J.A., Furst D., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 2012;64:625–39.
- Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S. et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmaco-

- logical management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2011;38:11.
37. Katchamart W., Bourre-Tessier J., Donka T. et al. Canadian Recommendation for use methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1422–30.
 38. Cardiel M.H. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45(Suppl. 2):ii7–ii22.
 39. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009 [Internet. Accessed July 14, 2011]/ Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
 40. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guidelines for diagnosis and management of early rheumatoid arthritis; 2008 [Internet. Accessed July 14, 2011]/ Available from: www.healthnetworks.health.wa.gov.au/docs/Clinical_guidelines_Rheumatoid_Arthritis.pdf; <http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases>
 41. 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.
 42. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology* 2006;45:1167–9.
 43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000 [Internet. Accessed July 14, 2011]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>
 44. Spanish Society of Rheumatology. Update of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Clin Reumatol* 2010;6:23–36.
 45. da Mota L.M.H., Cruz B.A., Brenol C.V. et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:135–74.
 46. Ataman S., Borman P., Evcik D. et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol* 2011;26:273–294
 47. Bogas M., Machado P., Mourao A.F. et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systemic literature review. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):629–35.
 48. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 49. 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.
 50. Van Dongen H., van Aken J., Lard L.R. et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2007;56:1424–32.
 51. Bos W., Dijkmans B., Boers M. et al. Effect of dexamethason on autoantibody levels and arthritis development in arthralgia patients: a randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:571–4.
 52. Verstappen S., McCoy M., Roberts C. et al. The beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:503–9.
 53. Machold K.P., Landewe R., Smolen J. et al. The stop arthritis very early (SAVE) trial, an international multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:495–502.
 54. Salem B., Mackie S., Quinn M. et al. Does the use of tumor necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1178–80.
 55. Emery P., Durez P., Dougados M. et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010;6:510–6.
 56. Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M. et al. Implementation of a threat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthr Rheum* 2011;63:2865–72.
 57. Bosello S., Fedele A.L., Peluso G. et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1292–5.
 58. Wevers-de Boer K., Visser K., Heimans L. et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVE study). *Ann Rheum Dis* 2012; Murch 8 (on line).
 59. Verstappen S.M.M., Jacobs J.W.G., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA), open-label strategy trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–9.
 60. Baker M., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2012;156:329–39.
 61. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason compared with methotrexate and intramuscular betamethason in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:1401–9.
 62. Choy E.H.S., Smith C.M., Farewell V. et al. Factorial randomized controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:656–63.
 63. Hafstrom I., Albertsson K., Boonen A. et al. Remission achieved after 2 years treatment with low doses prednisolone in addition to DMARDs in early RA is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open two year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2008;68:508–13.
 64. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthr Rheum* 2005;52:3381–90.
 65. Smolen J.S., Aletaha D., Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction?

- Arthr Rheum 2005;52:2957–83.
66. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C. et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645–8.
67. Dalrymple J.M., Stamp L.K., O'Donnell J.L. et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:3299–308.
68. Dervieux T., Zablocki R., Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function on dosage intensity and rout of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2010;49:2337–45.
69. Stamp L.K., Barclay M.L., O'Donnell J.L. 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.
70. Hamilton R.A., Kremer J.M. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1997;36:86–90.
71. Rozin A., Scharpira D., Balbir-Gurman A. et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002;61:756–7.
72. Bingham S.J., Buch M.H., Lindsay S. et al. Parental methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology* 2003;42:1009–10.
73. Wegrzyn J., Adeleine P., Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232–4.
74. Moitra R.K., Ledingham J.M., Hull R.G. et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology* 2005;44:256–7.
75. Osman A., Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis* 2001;60:432.
76. Burbage G., Gupta R., Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1156.
77. Rutkowska-Sak L., Rell-Bakalarska M., Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Rheumatologia* 2009;47:207–11.
78. Linde L., Hetland M.L., Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2006;35:102–6.
79. Муравьев Ю.В., Денисов Л.Н., Алексеева А.В. и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2011;5:58–61.
80. Braun J., Kastner 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. *Arthr Rheum* 2008;58:73–81.
81. Bakker M.F., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1849–52.
82. Bykerk V.P., Rowe D.S., Thorne C. et al. Increased remission rates in patients receiving early optimal doses of parental methotrexate vs other therapeutic strategies from a nationwide early rheumatoid cohort. *Ann Rheum Dis* 2010;69 (Supl. 3):65.
83. Hameed B., Jones H., Hunt K. Subcutaneous methotrexate is superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):584.
84. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. *Тер арх* 2007;5:5–8.
85. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. II):i2–i45.
86. Rau R. Efficacy of methotrexate in comparison to biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl. 61):S58–S64.
87. Boers M. A new design for registration trials in rheumatoid arthritis allowing secondary head-to-head comparisons with standard of care treatment including biologicals. *Ann Rheum Dis* 2010;69:4–6.
88. O'Dell J.R., Mikuls T.R., Colbert R.A., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis consensus conference; July 22–23.10: Clinical trial priorities and trial design issues. *Arthr Rheum* 2011 (Apr 07).
89. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008;9:52.
90. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* 2012;7:e30275.
91. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
92. Ma M.H.Y., Kingsley G.H., Scott D.L. A systemic comparison of combination DMARD therapy and tumor necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2010;49(1):91–8.
93. Yazici Y., Moniz Reed D., Rosenblatt L. et al. Number needed to treat (NNT) analysis of randomized controlled trials (RCTS) of biologics in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl. 3):583.
94. Nixon R.M., Bansack N., Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med* 2007;26:1237–54.
95. Hochberg M.C., Tracy J.K., Hawkins-Holt M., Flores R.H. Comparison of the efficacy of tumor necrosis alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl. II):ii13–ii16.
96. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2006;3:2398–407.
97. Kristensen L.E., Christensen R., Biddal H. et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:411–7.
98. Wiens A., Venson R., Pharm D. et al. Meta-analysis of the effi-

- cacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2010;30:339–53.
99. Schmitz S., Adams R., Walsh C. et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2012;71:225–30.
100. Gartlehner G., Thieda P., Morgan L.C. et al. Drug class review. Targeted immune modulators. Cecil G. Sheps Center for Health Services Research. Oregon: Health Science University, 2009.
101. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. The Cochrane Library. Wiley & Sons Ltd., 2009; 4.
102. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266–71.
103. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthr Rheum* 2010;39:425–41.
104. Pierresnard A., Issa N., Barnette T. et al. Clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequate responders to methotrexate: a metaanalysis. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl. 10):2267.
105. Devine E.B., Alfonso-Cristancho R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy* 2011;31:39–51.
106. Roy S., Cifaldi M.A. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):432.
107. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alergre-del Rau E. et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2011 (on line).
108. Guyot P., Taylor P., Christensen R. et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthr Res Ther* 2011;13:R204.
109. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1885–97.
110. Mandema J.W., Salinger D.H., Baumgartner S.W., Gibbs M.A. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:828–35.
111. Sokka T., Pincus T. Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or American College of Rheumatology criteria for remission. *J Rheumatol* 2003;30:1138–46.
112. Kvein T.K., Uhlig T., Kristiansen I.S. Criteria for TNF-targeted therapy in rheumatoid arthritis: Estimates of the number of patients potentially eligible. *Drugs* 2001;61:1711–20.
113. Hyrich K.L., Symmons D.P., Watson K.D. et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum* 2006;33:213–8.
114. Strangfeld A., Hierse F., Kekow J. et al. Comparative effectiveness of tumor necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856–62.
115. Soliman M.M., Ashcroft D.M., Watson K.D. et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583–9.
116. Soubrier M., Puechal X., Sibilia J. et al. Evaluation of strategies (initial methotrexate monotherapy vs. its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology* 2009;48:1429–34.
117. Soubrier M., Lukas C., Sibilia J. et al. Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2011 (on line).
118. Combe B., Benessiano J., Berenbaum F. et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France4: methodology and baseline characteristic of the 813 included patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:440–5.
119. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375–82.
120. Emery P., Breedveld F., van der Heijde D. et al. Two-year clinical and radiological results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62:674–82.
121. Emery P., Kvein T.K., Combe B. et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis* 2012; march 8 (on line).
122. Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H. et al. A randomized comparative effectiveness study of the oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2012; Apr. 3.
123. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146(6):406–15.
124. Allaart C.F., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl. 43):S77–S82.
125. Van der Bijl A.E., Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56:2129–34.
126. Van Der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman P.M., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:914–21.
127. Klarenbeek N.B., van der Kooij S.M., Guler-Yuksel M. et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis

- in sustained clinical remission: exploratory analysis from the BeST study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:315–9.
128. Diven L., van den Broek M., Klarenbeek N.B. et al. Seven year of DAS steered treatment in the BeST study: clinical and radiological outcomes. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl. 2):334.
129. Smolen J.S., Fleischmann R., Guertel B.S. et al. Adalimumab plus methotrexate vs. methotrexate monotherapy for early rheumatoid arthritis: 26-week results (first phase) from the 78-week OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl.3):102.
130. Smolen J.S., Fleischmann R., Emery P. et al. The OPTIMA study of methotrexate and adalimumab: 78-week outcome in early rheumatoid arthritis patients based on achieving a low DAS28 target after 26 weeks. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):259.
131. Emery P., Smolen J.S., Kavanaugh A.R. et al. Maintenance of biologic-free disease control in early rheumatoid arthritis patients after induction of low disease activity with adalimumab plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):262.
132. Detert J., Bastian H., Listing J. et al. Efficacy of an induction therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy in recent onset rheumatoid arthritis – an investigator initiated randomized controlled trial. *Arthr Rheum* 2011; Nov 7.
133. Smolen J.S., Ilivanova E., Hall S. et al. Low disease activity or remission induction with etanercept 50 mg and methotrexate in moderate active rheumatoid arthritis: maintenance of response and safety of etanercept 50 mg, 25 mg, or placebo in combination with methotrexate in a randomized double-blind study. 57th American Scientific Meeting of 2011 American College of Rheumatology, November 4–9, 2011, Chicago.
134. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M. et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Amer J Cardiol*, 2011 (on line).
135. Weslake S.L., Colebatch A.N., Baird J. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295–307.
136. Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthr Care Res* 2008;59:1690–7.
137. Coomes E., Chan E.S.L., Reiss A.B. Methotrexate in atherogenesis and cholesterol metabolism. *Cholesterol* 2011; Jan 11.
138. McLean-Tooke A., Aldridge C., Waugh A. et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology* 2009;48:867–71.
139. Pincus T., Huiizinga T.W., Yazici Y. N-of 1 trial of low-dose methotrexate and/or prednisolone in lieu of anti-CCP, MRI, or ultrasound, as first option in suspected rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2007;34:250–2.
140. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E. et al. Systemic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124–34.
141. Visser K., van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094–9.
142. Katchamart W., Ortiz Z., Shea B. et al. Folic acid and leucovorin for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (an update systematic review and metaanalysis). *Arthr Rheum* 2008;58 (Suppl.):S473.
143. Kremer J.M., Genovese M.C., Cannon G.W. et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726–33.
144. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not previous methotrexate treatment. *Arthr Rheum* 2006;54:26–37.
145. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
146. Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
147. Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60:2272–83.
148. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.
149. St Clair E.W., van der Heijde D.M.F.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab with methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:3432–43.
150. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.C. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870–7.
151. Tak P.P., Rigby W., Rubbert-Roth A. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with Rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39–46.
152. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149–55.
153. Durez P., Malghem J., Nzeusseu Toukap A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthr Rheum* 2007;56:3919–27.
154. Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:1107–16.
155. Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poorly-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:27–35.

156. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
157. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Results of the Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2563–71.
158. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52 weeks trial. *Arthr Rheum* 2004;50:1400–11.
159. Van de Putte L.B.A., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508–16.
160. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthr Rheum* 2003;48:33–45.
161. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594.
162. Westhovens R., Yocum D., Han J. et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1075–85.
163. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
164. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253–9.
165. Van de Putte L.B.A., Rau R., Breedveld F.C. et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumornecrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E27) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 weeks, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168–77.
166. Kim H., Lee S., Song T. et al. A randomized, double blind, placebo controlled phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR J Rheumatol* 2007;10:9–16.
167. Miasaka N. Clinical investigation in high disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the Change study. *Mod Rheumatol* 2008;18:252–62.
168. Keystone E.C., Schiff M.H., Kremer J.M. et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:353–63.
169. Lan J.L., Chou S.J., Chen D.Y. et al. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc* 2004;103:618–23.
170. Van der Heijde D., Klareskog L., Landewe R. et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56:3928–39.
171. Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1063–74.
172. Schiff M., Keisman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
173. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932–9.
174. Zhang F.-C., Hou Y., Huang F. et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. *APLAR J Rheumatol* 2006;9:127–30.
175. Abe T., Takeuchi T., Miasaka N. et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial infliximab combined with low-dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:37–44.
176. Bejarano V., Quin M., Conaghan P.G. et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;59:1467–74.
177. Moreland L.W., Alten R., Bosch F. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthr Rheum* 2002;46:1470–9.
178. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
179. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907–15.
180. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865–76.
181. Weinblatt M., Combe B., Covucci A. et al. Safety of selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and non biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:2807–16.
182. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228–34.
183. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. for the DANCER Study group. The efficacy and safety of ritux-

- imab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1390–400.
184. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793–806.
185. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al.; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
186. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
187. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
188. Kremer J., Fleischmann R., Brzezicki J. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improved physical function, and increase DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):122 (OP-0157).
189. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to TNF-alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate: The GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.
190. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al.; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210–21.
191. Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, doseranging study. *Arthr Rheum* 2008;58:964–75.
192. Keystone E., Heijde D., Mason D. Jr. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthr Rheum* 2008;58:3319–29.
193. Smolen J.S., Landewe R., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;8:797–804.
194. Westhovens R., Yocum D., Han J. et al. The safety of infliximab, combined with background treatment, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1075–86.
195. Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805–11.
196. Nishimoto N., Yoshizaka K., Miaysaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-control led trial. *Arthr Rheum* 2004;50:1761–9.
197. Chen D.-Y., Chou S.-J., Hsieh T.-Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc* 2009;108:310–9.
198. Sany J., Anaya J.M., Canovas F. et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1129–32.
199. Grennan D.M., Gray J., Loudon J., Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214–7.
200. Murata K., Yasuda T., Ito H. et al. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14–9.
201. Bourre-Tessier J., Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatol* 2010;37:1416–21.