

# Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, Ю.А. Олюнин<sup>1</sup>, Ю.В. Муравьев<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>3</sup>,  
Е.В. Зонина<sup>4</sup>, Э.Н. Оттева<sup>5</sup>, А.И. Загребнева<sup>6,7</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>8</sup>, П.И. Пчельникова<sup>9</sup>  
(по поручению президиума Ассоциации ревматологов России)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5  
<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52  
<sup>5</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница имени профессора С.И. Сергеева» Министерства здравоохранения Хабаровского края 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9  
<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Данные, полученные в процессе фундаментальных исследований, касающихся расшифровки механизмов действия метотрексата (МТ), и материалы многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, наблюдательных исследований и национальных регистров укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Это послужило основанием для разработки новых рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР), касающихся применения МТ при РА, согласно которым МТ рассматривается как препарат «выбора» для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ранним и развернутым РА, в том числе нуждающихся в проведении комбинированной терапии МТ с глюкокортикоидами, стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами и таргетными синтетическими БПВП. Особое внимание уделяется безопасности терапии МТ и влиянию МТ на коморбидную патологию, связанную с сердечно-сосудистыми осложнениями и интерстициальным заболеванием легких. Внедрение рекомендаций АРР в клиническую практику позволит снизить риск инвалидности и улучшить жизненный прогноз у пациентов с РА.

**Ключевые слова:** метотрексат, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Олюнин ЮА, Муравьев ЮВ, Баранов АА, Зонина ЕВ, Оттева ЭН, Загребнева АИ, Абдулганиева ДИ, Пчельникова ПИ (по поручению президиума Ассоциации ревматологов России). Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):435–449.

## THE USE OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. RECOMMENDATIONS OF THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Vera N. Amirjanova<sup>1</sup>, Yury A. Olyunin<sup>1</sup>, Yuri V. Muravyev<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>3</sup>,  
Elena V. Zonova<sup>4</sup>, Elvira N. Otteva<sup>5</sup>, Alena I. Zagrebneva<sup>6,7</sup>, Diana I. Abdulganieva<sup>8</sup>, Polina I. Pchelnikova<sup>9</sup>  
(on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologist of Russia)

Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic disease characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs. The data obtained in the course of basic research on deciphering the mechanisms of action of methotrexate (MT) and the materials of numerous randomized placebo-controlled trials, observational studies and national registries have strengthened the position of MT as the “gold standard” of RA pharmacotherapy and a key component of the “Treatment to Target” strategy. This was the basis for the development of new recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) concerning the use of MT in RA, according to which MT is considered as the drug of “choice” for induction and maintenance of remission in patients with early and advanced RA, including those who need combination therapy of MT with glucocorticoids, standard Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), biologics and targeted synthetic DMARDs. Special attention is paid to the safety of MT therapy and the impact of MT on comorbid pathology associated with cardiovascular complications and interstitial lung disease. Implementation of the ARR recommendations into clinical practice will reduce the risk of disability and improve life prognosis in patients with RA.

**Key words:** methotrexate, rheumatoid arthritis, biologics, DMARDs anti-inflammatory drugs, JAK inhibitors  
**For citation:** Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YA, Muravyev YV, Baranov AA, Zonova EV, Otteva EN, Zagrebneva AI, Abdulganieva DI, Pchelnikova PI (on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia). The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2023;61(4):435–449.  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2023-435-449

117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1  
 7ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»  
 123182, Российская Федерация, Москва, Пехотная ул., 3  
 8ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Булгерова, 49  
 9ОООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»  
 115516, Российская Федерация, Москва, ул. Промышленная, 11, стр. 3, ком. 18

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2  
<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5  
<sup>4</sup>Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasniy avenue, 52  
<sup>5</sup>Professor S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital 680009, Russian Federation, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9  
<sup>6</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

### 1. Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1, 2]. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития иммунного воспаления и совершенствованию биотехнологических методов производства лекарственных препаратов (моноклональные антитела и рекомбинантные белки), были созданы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применение которых позволило существенно повысить эффективность лечения РА [3, 4]. Совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции «Лечение до достижения цели» («Treat-To-Target») [5, 6], которая базируется на ранней диагностике РА и рациональной противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), ГИБП и недавно разработанными таргетными синтетическими (тс) БПВП [7], к которым относятся ингибиторы Янус-киназ (ЯК, Janus kinase) (табл. 1).

Данные, полученные в фундаментальных исследованиях, касающихся расшифровки механизмов действия метотрексата (МТ), и материалы многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), наблюдательных исследований и национальных регистров укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [7–13].

Это послужило основанием для разработки новых рекомендаций, касающихся применения МТ при РА, в процессе подготовки которых был проведен исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), с использованием MESH (medical subjects headings) терминологии и ключевых слов, включая: метотрексат, ревматоидный артрит, ранний ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты (biologics), ингибиторы ЯК.

Механизмы действия МТ суммированы в серии обзоров [9, 14, 15]. МТ относится к препаратам класса антимаболитов, по структуре напоминает фолиевую кислоту, является пролекарством, которое приобретает биологическую активность после

### 2. Механизмы действия

Механизмы действия МТ суммированы в серии обзоров [9, 14, 15]. МТ относится к препаратам класса антимаболитов, по структуре напоминает фолиевую кислоту, является пролекарством, которое приобретает биологическую активность после

**Таблица 1.** Общая характеристика препаратов, применяющихся для лечения ревматоидного артрита

Препараты	Аббревиатуры	Рекомендуемые дозы и способ применения
<b>Стандартные БПВП</b>		
Метотрексат	МТ	10–30 мг/нед. п/о, п/к
Лефлуномид	ЛЕФ	20 мг/сут. п/о
Сульфасалазин	СУЛЬФ	3000 мг/сут. п/о
Гидрохлорохин	ГХ	200–400 мг/сут. п/о
Глюкокортикоиды	ГК	5–30 мг/сут. п/о, в/в, в/с
<b>Генно-инженерные биологические препараты</b>		
Абатацепт	АБА	1 раз в 4 нед.: <60 кг – 500 мг; 60–100 кг – 750 мг; >100 кг – 1000 мг в/в; 125 мг/нед. п/к
Адалimumаб	АДА	40 мг/2 нед. п/к
Этанерцепт	ЭТН	50 мг/нед. п/к
Инфликсимаб	ИНФ	3 мг/кг/8 нед. в/в
Цертолизумаба пэгол	ЦЗП	200 мг/2 нед. или 400 мг/4 нед. п/к
Ритуксимаб	РТМ	1000 мг/6 мес., поддерживающая доза – 500 или 1000 мг/6 мес. в/в
Тоцилизумаб	ТЦЗ	8 мг/кг/4 нед. (максимум 800 мг) в/в 162 мг/нед. п/к
Олокизумаб	ОКЗ	64 мг/2 нед. или 64 мг/4 нед. п/к
Левалимаб	ЛВМ	162 мг/нед. п/к
<b>Таргетные БПВП (ингибиторы ЯК)</b>		
Тофацитиниб	ТОФА	5 мг/2 сут. или 11 мг (SR)/сут. п/о
Барицитиниб	БАРИ	4 мг/сут. п/о
Упадацитиниб	УПА	15 мг/сут. п/о

**Примечание:** БПВП – базисные противовоспалительные препараты; п/о – перорально; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; в/с – внутрисуставно; SR – медленное высвобождение (slow release)

<sup>7</sup>City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department 123182, Russian Federation, Moscow, Pekhotnaya str., 3  
<sup>8</sup>Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49  
<sup>9</sup>Russian Association of Rheumatology "Nadezhda" 115516, Russian Federation, Moscow, Promyshlennaya str, 11, building 3, room 18

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)  
**Contacts:** Evgeny Nasonov, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Поступила** 19.05.2023  
**Принята** 11.07.2023

проникновения в клетки, где под действием ферментов трансформируется в активные формы – МТ-полиглутаматы (МТПГ). Противовоспалительные эффекты МТ связывают антифолатными свойствами препарата, ведущими к ингибированию биосинтеза и трансметилирования пуринов и пиримидинов, участвующих в пролиферации клеток, транслокации фактора транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), сигнального пути JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), индукции образования противовоспалительного медиатора аденозина и др.

### 3. Рекомендации

В рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [7, 16–20], Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) [16–18, 21, 22], Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR, Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) [23], национальных ассоциаций ревматологов [17, 18, 24–35] и Ассоциации ревматологов России (АРР) [16, 36, 37] МТ рассматривается как препарат «выбора» для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ранним и развернутым РА, в том числе нуждающихся в проведении комбинированной терапии МТ с глюкокортикоидами (ГК), стандартными (с) БПВП, ГИБП и тБПВП. После постановки диагноза РА лечение МТ следует начинать как можно раньше [19]. Обсуждается возможность назначения МТ пациентам с недифференцированным артритом (НДА) при высоком риске трансформации болезни в РА.

Перед назначением МТ необходимо информировать пациентов о значении МТ в лечении РА, обсудить достоинства и недостатки терапии, что позволяет повысить приверженность лечению, сконцентрировав внимание на следующих основных положениях:

- В ревматологии (в отличие от онкологии) МТ применяется в низких дозах и является эффективным и безопасным противовоспалительным препаратом.

- Применение МТ ассоциируется с улучшением отдаленного прогноза, в том числе прогноза трудоспособности, снижением риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличением продолжительности жизни.

- МТ принимают один раз в неделю; несоблюдение рекомендаций, касающихся применения МТ, может привести к тяжелым потенциально смертельным осложнениям.

- МТ повышает эффективность других противовоспалительных препаратов, в том числе ГИБП и тБПВП.

- На фоне лечения МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/нед. через 24–48 часов после приема МТ.

- Подкожная (п/к) форма МТ может быть более эффективной и лучше переноситься, чем таблетированная форма препарата, особенно при дозировке ≥15 мг/нед. Предпочтение стоит отдавать МТ в форме раствора для подкожного введения в предзаполненных шприцах, что позволяет избежать ошибок в дозировке и улучшает приверженность к лечению.

- Для более быстрого и стойкого контроля активности воспаления и улучшение переносимости лечение МТ можно сочетать с коротким курсом терапии ГК.

- Для улучшения эффективности и переносимости терапии и уменьшения риска неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) необходимо отказаться от курения (снижает эффективность терапии), избегать приема алкоголя (увеличивает риск поражения печени), избыточного приема кофеина (снижает эффективность терапии), с осторожностью принимать салицилаты и безрецептурные нестероидные противовоспалительные препараты (увеличивают риск поражения печени).

- Следует информировать мужчин и женщин репродуктивного возраста о необходимости контрацепции, наиболее частых НЛР, дать рекомендации по снижению их риска и выраженности, обратить внимание на необходимость немедленного прекращения приема МТ при появлении признаков инфекции, кашле, одышке, кровоточивости.

Рекомендации АРР, касающиеся применения МТ для лечения РА, суммированы в таблице 2.

**Таблица 2.** Рекомендации по применению метотрексата при ревматоидном артрите [8, 10–13, 26–46]

Рекомендации	Уровень доказательности; сила рекомендаций
<b>1. Общие рекомендации для врачей и пациентов</b>	
1.1. Рациональная терапия РА должна быть направлена на предоставление наилучших возможностей для контроля заболевания и базируется на совместном принятии решений врачом и пациентом.	5; D
1.2. Перед назначением необходимо информировать пациентов о месте МТ в лечении РА	

Рекомендации	Уровень доказательности; сила рекомендаций
<b>2. До начала терапии МТ</b>	
2.1. Оценить противопоказания к терапии, факторы риска развития НЛР (курение, употребление алкоголя, избыточная масса тела и др.) и статус вакцинации.	
2.2. Оценить прогностические факторы эффективности и резистентности к терапии.	
2.3. Общее обследование: активность РА (индексы DAS28, SDAI, CDAI), индекс массы тела, объем талии, артериальное давление.	
2.4. Инструментальное обследование: рентгенография грудной клетки, ЭКГ, компьютерная томография легких и ЛФТ (по показаниям).	5; D
2.5. Лабораторное обследование: общий анализ крови, альбумин, АСТ, АЛТ, креатинин, профиль липидов, глюкоза, тест на беременность.	
2.6. Иммунологическое обследование: СРБ, АЦЦП, IgM РФ, маркеры вирусов гепатита В, С, ВИЧ, COVID-19 (в период пандемии), реакция Манту или квантифероновый тест (при наличии показаний).	
<b>3. Факторы риска НЛР</b>	
Отсутствие приема фолиевой кислоты, СД, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, интеркуррентные инфекции, пожилой возраст, избыточное потребление алкоголя (см. табл. 5)	5; D
<b>4. Противопоказания для назначения МТ</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность</li> <li>• Острые или хронические инфекции, тяжелые заболевания легких, печени и почек, прием алкоголя (&gt;14 ед/нед.)</li> <li>• Клиренс креатинина &lt;30 мл/мин</li> <li>• Лейкопения &lt;3,0 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Тромбоцитопения &lt;100 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Гипоальбуминемия &lt;35 г/л</li> </ul>	5; D
<b>5. Предикторы эффективности терапии МТ</b>	
DAS28-COЭ<7.4; АЦЦП+; HAQ≤2	2; B
<b>6. Тактика применения МТ</b>	
6.1. Лечение следует начинать с назначения перорального МТ в дозе 10 мг/нед. с постепенным ее увеличением на 5 мг каждые 2–4 нед. до 25–30 мг/нед. в зависимости от эффективности, переносимости и развития НЛР	1; A
6.2. При недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального МТ следует перевести пациентов на прием п/к МТ, начиная с 15 мг/нед. с постепенным увеличением дозы на 2,5 мг/нед. в зависимости от эффективности и переносимости	2; B
6.3. Лечение п/к МТ в качестве первого сБВПВ рекомендуется начинать у пациентов с высокой активностью заболевания (DAS28-COЭ>7,4), плохой приверженностью лечению пероральным МТ, избыточной массой тела, полифармацией	2; B
6.4. На фоне лечения МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/нед. через 24–48 часов после приема МТ: фолиевая кислота снижает риск гастроэнтерологических (тошнота, боли в животе) и печеночных (увеличение уровня АЛТ/АСТ) НЛР; увеличение дозы фолиевой кислоты до 10 мг/нед. и более не влияет на эффективность и переносимость терапии МТ	1; A
<b>7. Мониторинг на фоне лечения</b>	
7.1. До начала лечения и при увеличении дозы МТ общий анализ крови, определение уровня АЛТ/АСТ, креатинина необходимо проводить каждые 1–1,5 мес. до достижения стабильной дозы МТ, затем каждые 3–6 мес.	
7.2. Лечение МТ следует прервать при превышении уровня АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от ВГН; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении АСТ/АЛТ >3 ВГН следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения концентрации АСТ/АЛТ >3 ВГН – отменить МТ и провести соответствующие диагностические процедуры.	5; D
7.3. Оценку НЛР следует проводить во время каждого визита пациента.	
<b>8. Показания для прерывания лечения и срочной консультации ревматолога</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одышка, непродуктивный кашель, снижение сатурации O<sub>2</sub> &lt;90%, DLCO&lt;70%</li> <li>• Лейкопения &lt;3,5 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Нейтропения &lt;1,6 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Увеличение концентрации креатинина &gt;30% или снижение СКФ &lt;60 мл/мин</li> <li>• Эозинофилия &gt;0,5×10<sup>9</sup>/л (в течение 12 мес.)</li> <li>• Повышение уровня АЛТ и АСТ &gt;3 ВГН</li> <li>• Тромбоцитопения &lt;140 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>• Снижение содержания альбумина &lt;30 г/л</li> </ul>	
<b>9. Комбинированная терапия МТ и ГК</b>	
9.1. Лечение МТ можно проводить в комбинации с ГК в низких дозах в течение времени, необходимого для развития эффекта МТ (bridge-терапия)	1; A
9.2. Комбинированная терапия МТ и ГК особенно показана у АЦЦП-позитивных пациентов с высокой активностью воспаления (DAS28-COЭ>7,4)	
9.3. ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее чем через 6 мес от начала терапии)	5; D
9.4. Невозможность отменить ГК из-за обострения РА является показанием для интенсификации терапии (увеличения дозы МТ, назначения ГИБП или тБВПВ)	

Рекомендации	Уровень доказательности; сила рекомендаций
<b>10. Комбинированная терапия МТ и сБПВП</b>	
10.1. При сохранении умеренной активности на фоне монотерапии МТ (или комбинированной терапии МТ и ГК) возможно назначение комбинированной терапии с СУЛЬФ и ГХ или ЛЕФ (особенно у пациентов, имеющих противопоказания для назначения ГИБП или ингибиторов JAK) – Комбинированная терапия МТ и сБПВП ассоциируется с риском НЛР и низкой приверженностью лечению	1; А
<b>11. Комбинированная терапия МТ и ГИБП и ингибиторами JAK</b>	
11.1. До назначения ГИБП МТ (включая п/к форму) должен применяться в адекватных дозах в течение не менее 3 мес.; развитие хотя бы «удовлетворительного» эффекта (снижение индекса DAS28 >1,2 балла от исходного по критериям EULAR) через 3 мес. терапии может являться основанием для продолжения терапии МТ в течение следующих 3 мес.	1; А
11.2. Терапию ГИБП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости МТ (включая п/к форму)	1; А
11.3. При недостаточной эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП целесообразен перевод пациентов на комбинированную терапию МТ и ингибиторами JAK	1; А
11.4. Назначение ингибиторов JAK при недостаточной эффективности МТ (до назначения ГИБП) возможно только при отсутствии факторов риска НЛР (возраст >65 лет, сердечно-сосудистая коморбидность, «онкологический» анамнез)	2; В
11.5. Для увеличения эффективности лечение ГИБП и ингибиторами JAK следует проводить в комбинации с МТ	1; А
11.6. При наличии противопоказаний и развитии НЛР на фоне лечения МТ (включая п/к форму) возможно проведение монотерапии ГИБП, зарегистрированными по этому показанию (предпочтительнее – ингибиторами ИЛ-6), или ингибиторами JAK	1; А
11.7. При достижении стойкой ремиссии на фоне комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО-α возможно снижение дозы МТ (до 50% от исходной)	1; А
11.8. При достижении стойкой ремиссии на фоне комбинированной терапии МТ и ингибиторами ИЛ-6 или ингибиторами JAK возможна отмена МТ	3; С
<b>12. Коморбидность</b>	
12.1. Характер сопутствующих (коморбидных или мультиморбидных) заболеваний имеет важное значение для выбора тактики лечения МТ с точки зрения эффективности и безопасности	5; D
12.2. Лечение МТ ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой патологии (осложнения атеросклеротического поражения сосудов, застойная сердечная недостаточность)	2; В
12.3. Лечение МТ не противопоказано у пациентов с интерстициальным заболеванием легких и может способствовать улучшению или стабилизации функции легких	2; В
12.4. У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В и С лечение МТ относительно противопоказано и должно проводиться с особой осторожностью на фоне противовирусной терапии (гепатит В) или после эрадикации (гепатит С) при консультативной поддержке гепатолога	2; В
12.5. У пациентов с умеренным нарушением функции почек лечение МТ надо проводить с осторожностью (снижение дозы на 50%, частый мониторинг)	5; D
12.6. У пациентов, страдающих любыми злокачественными новообразованиями, лечение МТ следует приостановить на время проведения хирургического лечения, химиотерапии или радиотерапии и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога	5; D
12.7. У пациентов с немеланомным раком кожи, солидными опухолями и лимфолипролиферативными заболеваниями в анамнезе лечение МТ должно проводиться с осторожностью	5; D
<b>13. Особые рекомендации</b>	
13.1. У женщин детородного возраста лечение МТ возможно только под прикрытием безопасной контрацепции	1; А
13.2. Беременность	
• Во время беременности и лактации лечение МТ противопоказано; МТ следует отменить за 3 мес. до зачатия и продолжить прием фолиевой кислоты во время беременности	1; А
• У мужчин прием МТ во время оплодотворения безопасен для женщины	
13.3. Хирургическое лечение	
• Поскольку отмена МТ может вызвать обострение РА, лечение следует продолжить в периоперационном периоде; увеличения риска инфекционных осложнений и нарушения заживления операционной раневой поверхности не наблюдается	2; В
• Целесообразно временно прервать лечение МТ у пациентов с тяжелым нарушением функции почек	
13.4. Вакцинация	
• На фоне лечения МТ наблюдается снижение эффективности вакцинации против пневмококка, вируса гриппа и COVID-19	2; В
• Рекомендуется прервать лечения МТ на 1–2 недели после вакцинации или провести бустерную иммунизацию	

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит; МТ – метотрексат; НЛР – неблагоприятная лекарственная реакция; DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simple Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ЭКГ – электрокардиография; ЛФТ – легочные функциональные тесты; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; IgM – иммуноглобулин М; РФ – ревматоидный фактор; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СД – сахарный диабет; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; HAQ – Health Assessment Questionnaire; п/к – подкожно; сБПВП – стандартный базисный противовоспалительный препарат; ВГН – верхняя граница нормы; DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide); СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; тБПВП – таргетный базисный противовоспалительный препарат; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГХ – гидроксихлорохин; ЛЕФ – лефлуномид; JAK – янус-киназа (Janus kinase); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО-α – фактор некроза опухоли

#### 4. Обсуждение

В настоящее время МТ является основным компонентом стратегии «первой линии» лечения активного РА, «якорным» препаратом при проведении комбинированной терапии с ГК, другими сБПВП, ГИБП или ингибиторами JAK. На фоне монотерапии МТ частота развития ремиссии составляет 30–50%, а при раннем РА может достигать 60–70% [6, 8].

После постановки диагноза, лечение РА с использованием МТ следует начинать как можно раньше, оно должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности и является одним из важных факторов достижения стойкой «безлекарственной» ремиссии [47]. По данным исследования PROMPT (The PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment), назначение МТ пациентам с недифференцированным артритом (НДА) замедляет прогрессирование НДА в РА, индуцирует ремиссию на ранней стадии артрита [48, 49]. В РПКИ TREAT EARLIER, в которое были включены пациенты с «клинически подозрительными артралгиями» [50], показано, что лечение МТ (в комбинации с однократным введением ГК), хотя и не предотвращает развитие РА, но снижает выраженность боли в суставах, утренней скованности, подавляет воспаление суставов (по данным МРТ) [51].

##### 4.1. Эффективность

Согласно рекомендациям АРР, при недостаточной эффективности (или развитии НЛР) таблетированной формы МТ до назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (п/к) форму препарата, а у пациентов с высокой активностью, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ ( $\geq 15$  мг/нед.), рекомендуется начинать лечение с п/к формы препарата (табл. 3) [36, 37].

**Таблица 3. Биоэквивалентность метотрексата**

П/о доза (мг)	Эквивалентная п/к доза (мг)	Рекомендованная п/к доза
10	8,3 (8,8–7,9)	10
15	13,2 (14–12,4)	15
20	15,3 (16,5–14,2)	15
25	17,7 (19,5–16,1)	20

*Примечание:* п/о – пероральная; п/к – подкожная

Назначение п/к формы МТ в качестве препарата «первого ряда» может иметь преимущества перед применением таблетированной формы в отношении как эффективности (более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (снижение частоты НЛР) и позволяет снизить потребность в назначении ГИБП [52–55]. Материалы первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) подтверждают обоснованность назначения п/к формы МТ с быстрой эскалацией дозы (без предварительного лечения пероральной формой МТ) больным ранним РА с высокой активностью болезни. В таких случаях п/к введение МТ позволяет добиться ремиссии

(или низкой активности заболевания) почти у половины больных без применения ГК и ГИБП, а НЛР привели к отмене МТ менее чем у 5% пациентов [56, 57]. Фармакологическим обоснованием высокой эффективности п/к формы МТ (по сравнению с таблетированной формой) являются его оптимальная биодоступность и стабильный зависимый от дозы фармакокинетический профиль, особенно при назначении высоких доз МТ и их быстрой эскалации [58]. На фоне п/к введения МТ (по сравнению с пероральным (п/о)) отмечено более быстрое и выраженное накопление МТПГ в эритроцитах, коррелирующее с противовоспалительной активностью препарата [59]. Кроме того, поскольку при пероральном приеме МТ проходит путь enteroпеченочной циркуляции, состав микробиома кишечника может оказывать трудно прогнозируемое влияние на эффективность и токсичность терапии у пациентов с РА [60].

Эффективность монотерапии МТ (особенно в комбинации с ГК) не уступает эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП [61–69]. У пациентов с ранним РА при недостаточной эффективности монотерапии МТ пошаговая («step-up») интенсификация терапии МТ в комбинации с сБПВП или ГИБП (или с ингибиторами JAK) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП [70–72].

Исследования, касающиеся сравнительной эффективности лефлуномида (ЛЕФ) в сочетании с сульфасалазином (СУЛЬФ) и гидроксихлорохином (ГХ) с тройной комбинированной терапией МТ+СУЛЬФ+ГК, было преждевременно прекращено из-за гастроэнтерологических НЛР в группе пациентов, получавших ЛЕФ+СУЛЬФ+ГХ [73], а тройная терапия МТ+СУЛЬФ+ГК была эффективнее, чем терапия ЛЕФ+СУЛЬФ+ГК и монотерапия ЛЕФ [74]. В то же время у пациентов с недостаточным эффектом монотерапии МТ комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГК позволяет преодолеть резистентность к монотерапии МТ и не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и этанерцептом (ЭТЦ) [75]. Не отмечено статистически значимых различий по эффективности комбинированной терапии МТ и адалимумабом (АДА) по сравнению с МТ и абатацептом (АБА) [76, 77] и МТ+АДА по сравнению с МТ и цертолизумаба пэголом (ЦЗП) [78] и МТ+ГК по сравнению с МТ+АБА, МТ+ ЦЗП и МТ+АДА [68].

Хотя согласно рекомендациям EULAR, применение ГК должно быть ограничено 3–6 мес., по данным исследования GLORIA (Glucocorticoid LOw-dose in Rheumatoid Arthritis), у пациентов пожилого возраста с РА длительное применение ГК эффективно и редко вызывает НЛР в течении 2 лет наблюдения [79]. Таким образом, вопрос об оптимальном применении ГК (начальная доза, поддерживающая доза, приемлемая длительность лечения) в комбинации с МТ остается открытым [80].

Монотерапия МТ сопоставима по эффективности с монотерапией ГИБП (за исключением ингибиторов ИЛ-6), уступает монотерапии ингибиторами JAK [81–85], однако при сравнении эффективности монотерапии часто использовались неадекватно низкие дозы п/о МТ [86].

Комбинированная терапия МТ и ГИБП, а также МТ и ингибиторами JAK более эффективна, чем монотерапия этими препаратами [87–89]. МТ повышает эффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб и АДА) за счет разных механизмов, в том числе в связи с подавлением иммуногенности моноклональных антител [90],

91]. Поэтому ГИБП и тБПВП предпочтительнее применять в комбинации с МТ. При проведении комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО- $\alpha$  (АДА) возможно снижение дозы МТ (на 50%) [92, 93], но по данным других исследований, это приводит к ухудшению эффективности терапии [94]. Немногочисленные данные, главным образом наблюдательных исследований и регистров, свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии ГИБП и другими сБПВП [95–98].

Ведение пациентов, достигших стойкой ремиссии, должно быть максимально индивидуализированным и включает две основные стратегии: уменьшение дозы препаратов (tapering) и полную отмену терапии (withdrawal) [99]. По данным метаанализов, у пациентов с РА в ремиссии уменьшение дозы МТ ассоциируется с 10%-м снижением возможности поддержания ремиссии [100], а уменьшение дозы и отмена ГИБП приводят к развитию обострений у 32,7% и 55,3% пациентов соответственно [101].

#### 4.2. Нежелательные лекарственные реакции

В целом частота НЛР у пациентов РА, получающих МТ, варьирует от 13 до 100% (сводная оценка – 74%), выше в первые 6 мес. от начала терапии, а частота прерывания лечения из-за развития НЛР колеблется от 2 до 38% (сводная оценка – 8%) [102]. Развитие НЛР в РПКИ регистрируется чаще (сводная оценка – 80,1%), чем в наблюдательных исследованиях (сводная оценка – 23,1%), а прерывание лечения из-за НЛР в РПКИ отмечалось реже (сводная оценка – 6,7% и 15,5% соответственно). Наиболее частыми НЛР были осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, что подчеркивает целесообразность широкого применения п/к формы МТ, реже приводящей к развитию именно гастроэнтерологических НЛР (табл. 4).

Материалы, касающиеся факторов риска развития НЛР, немногочисленны; рекомендации по их профилактике носят предварительный характер (табл. 5)

**Таблица 4.** Частота неблагоприятных лекарственных реакций на фоне лечения метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом [102, 103]

НЛР	Частота, %
Общее число НЛР	73,8
Тяжелые НЛР	8,6
Отмена из-за НЛР	8,4
Желудочно-кишечные	
Любые	32,7
Тошнота	19,0
Боли/дискоморт в животе	9,3
Диарея	8,0
Повышение уровня печеночных ферментов	
Всего	15,1
АЛТ>1 ВГН	8,9
АЛТ>2 ВГН	4,1
АСТ	8,0
Кожно-слизистые	
Любые	24,7
Алопеция	6,3
Язвы слизистой/стоматит	7,1
Неврологические	
Любые	24,7
Головные боли	8,5
Головокружение	6,9
Легочные	
Любые	30,7
Пневмонит	0,09
Гематологические	
Анемия	3,9
Лейкопения/нейтропения	1,4
Тромбоцитопения	0,7
Панцитопения	0,3

**Примечание:** НЛР – неблагоприятные лекарственные реакции; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

**Таблица 5.** Рекомендации по профилактике и лечению неблагоприятных лекарственных реакций, связанных с приемом метотрексата

Нежелательные реакции	Время развития	Рекомендации
<b>Инфекции:</b> • оппортунистические инфекции	В любое время	При легкой инфекции продолжить, при тяжелой – прекратить лечение МТ
<b>Желудочно-кишечные:</b> • тошнота/рвота • язвы слизистых • анорексия • диспепсия	В любое время	Переход на п/к форму МТ; снизить дозу МТ; оптимизировать сопутствующую терапию (НПВП и др.)
<b>Пост-дозовые реакции</b>	В любое время	Перейти на дробный прием МТ (через 12 часов)
<b>Гематологические:</b> • лейкопения • нейтропения • тромбоцитопения • анемия	В любое время Увеличение риска у пожилых, при почечной недостаточности и при назначении других препаратов с антифолатными свойствами	Противопоказано применение ко-тримоксазола (сульфаметоксазол и триметоприм)
<b>Кожная сыпь</b>	В начале лечения Идиосинкразия	Снижение дозы МТ; при выраженной кожной сыпи – прекратить лечение
<b>Поражение печени</b>	Риск увеличен у лиц с избыточным весом, пожилого возраста, при злоупотреблении алкоголем, носительстве вируса гепатита В и С, использовании других гепатотоксических препаратов, включая НПВП	Снизить дозу или отменить НПВП Прерывание лечения рекомендуется: • у пациентов, принимающих алкоголь, • при активной инфекции вирусом гепатита В и С

**Примечание:** МТ – метотрексат; п/к – подкожный; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Серопозитивность по РФ, высокие значения индекса массы тела и НАQ ассоциируются с прерыванием лечения из-за НЛР, а серонегативность по АЦЦП, курение, гиперкреатинемия [103–108] и, вероятно, сопутствующий сахарный диабет (СД) 2-го типа, метаболический синдром (МС), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [109, 110] – с риском повышения концентрации печеночных ферментов. Прием фолиевой кислоты может предотвращать развитие НЛР, в первую очередь гастроэнтерологических и, вероятно, печеночных [41, 111, 112].

В настоящее время проблема гепатотоксичности МТ рассматривается в контексте сопутствующей НАЖБП [113, 114]. По данным метаанализа, в который были включены материалы 32 исследований ( $n=13777$ ), применение МТ ассоциировалось с увеличением общего числа печеночных НЛР (относительный риск (ОР) – 2,16; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,73–2,77), умеренных (ОР=2,16; 95% ДИ: 1,67–2,79) и выраженных (ОР=2,63; 95% ДИ: 1,90–3,64) [115], однако не приводило к увеличению риска печеночной недостаточности, цирроза печени или печеночной летальности (ОР=0,12; 95% ДИ: 0,001–1,09). По данным РПКИ, в которое вошли пациенты с метаболическим синдромом, лечение МТ ассоциировалось с увеличением концентрации печеночных ферментов по сравнению с плацебо [109]. Однако лечение МТ не приводило к увеличению эластичности ткани печени (Фиброскан), а развитие гепатотоксичности не зависело от длительности приема и кумулятивной дозы МТ [116, 117]. Факторами риска печеночной патологии были СД 2-го типа, а также, вероятно, регулярный прием НПВП.

#### 4.3. Коморбидная патология

При РА наблюдается развитие широкого спектра системных (экстраартикулярных) проявлений [118, 119] и коморбидных заболеваний [120–122], среди которых особое внимание привлекают сердечно-сосудистая патология [123, 124] и поражение легких [125, 126], связанные как с воспалительной активностью РА, так и с эффектами противовоспалительной терапии, в первую очередь ГК и НПВП.

Раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов – характерное осложнение РА, являющееся важной причиной сокращения продолжительности жизни пациентов [124]. В настоящее время доказано, что лечение МТ снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности [127–132]. Положительные сердечно-сосудистые эффекты МТ связаны с противовоспалительным действием препарата, активацией цитопротективных сигнальных путей, нормализацией обратного транспорта холестерина и др. [9, 133]. Необходимо подчеркнуть, что применение ингибиторов JAK, несмотря на высокую эффективность, ассоциируется с нарастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов старше 65 лет и имеющих факторы риска сердечно-сосудистой патологии [134, 135].

До недавнего времени роль МТ в развитии поражения легких при РА оставалась предметом дискуссий, в первую

очередь в связи с возможностью развития лекарственно-индуцированного пневмонита («метотрексатное легкое»). Поэтому поражение легких при РА рассматривалось как относительное противопоказание для назначения МТ. Однако недавние исследования показали, что применение МТ не ассоциируется с увеличением риска развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и даже может способствовать замедлению прогрессирования этой патологии [136–146]. В то же время при наличии факторов риска развития лекарственно-индуцированного пневмонита (низкий вес, хроническая почечная недостаточность, нарушение функции легких, признаки «сотового легкого» по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) лёгких) лечение МТ следует назначать с осторожностью, а тяжелое течение ИЗЛ является противопоказанием для назначения МТ [147–149].

Частота СД 2-го типа при РА колеблется от 6 до 20%, риск его развития на 23% выше, чем в популяции [150–154], наличие СД 2-го типа ассоциируется с сердечно-сосудистой летальностью [122]. Материалы метаанализа свидетельствуют о том, что прием МТ приводил к статистически значимому снижению риска развития СД 2-го типа у пациентов с РА (ОР=0,48) [155], а по данным другого исследования – к улучшению клубочковой фильтрации [156].

На популяционном уровне применение МТ ассоциируется со снижением потребности в протезировании крупных суставов [157, 158], особенно у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа [159].

В период пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019) лечение МТ безопасно, не требует модификации [160], не ассоциируется с нарастанием риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), тяжелым течением COVID-19 [161, 162].

Завершая обсуждение перспектив применения МТ при РА, следует подчеркнуть, что, по данным метаанализа, лечение МТ ассоциируется со снижением общей летальности (ОР=0,59;  $p<0,001$ ), сердечно-сосудистой летальности (ОР=0,72;  $p=0,031$ ) и летальности, связанной с ИЗЛ (ОР=0,44;  $p=0,037$ ) [163].

Таким образом, МТ занимает уникальное место в лечении РА. Можно надеяться, что внедрение рекомендаций АРР в клиническую практику позволит врачам-ревматологам повысить качество ведения пациентов и тем самым улучшить исходы РА в отношении не только инвалидности, но и жизненного прогноза.

#### Прозрачность исследования

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей.*

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med*. 2023;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMra2103726
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276-289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, Caporali R, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
- Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023
- Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH. Optimising low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis – A review. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(10):2228-2234. doi: 10.1111/bcp.14057
- Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient? – MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med*. 2019;8(4):515. doi: 10.3390/jcm8040515
- Giollo A, Fuzzi E, Doria A. Methotrexate in early rheumatoid arthritis: Is the anchor drug still holding? *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103031. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103031
- Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:113074. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113074
- Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):145-154. doi: 10.1038/s41584-020-0373-9
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
- Valerio V, Kwok M, Loewen H, Winkler J, Mody GM, Scuccimarrì R, et al. Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1259-1271. doi: 10.1007/s10067-020-05363-2
- Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:42. doi: 10.1186/s41927-019-0090-7
- Combe B, Landewe R, Daïen CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al.; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596
- Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):357-375. doi: 10.1111/1756-185X.13513
- Katchamart W, Bourré-Tessier J, Donka T, Drouin J, Rohekar G, Bykerk VP, et al.; Canadian 3e Initiative Consensus Group. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1422-1430. doi: 10.3899/jrheum.090978
- Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al.; Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1559-1582. doi: 10.3899/jrheum.110207
- Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015;11(1):3-8. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012
- Duarte AC, Santos-Faria D, Gonçalves MJ, Sepriano A, Mourão AF, Duarte C, et al. Portuguese recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases – 2016 update. *Acta Reumatol Port*. 2017;42(2):127-140.
- Ledingham J, Gullick N, Irving K, Gorodkin R, Aris M, Burke J, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):865-868. doi: 10.1093/rheumatology/kew479
- Tornero Molina J, Calvo Alén J, Ballina J, Belmonte MÁ, Blanco FJ, Caracuel MÁ, et al. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(3):142-149. doi: 10.1016/j.reuma.2016.12.001
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martínez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatolo-

- gists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086-1093. doi: 10.1136/ard.2008.094474
31. Hazlewood GS, Pardo JP, Barnabe C, Schieir O, Barber CEH, Proulx L, et al. Canadian Rheumatology Association living guidelines for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2022;49(10):1092-1099. doi: 10.3899/jrheum.220209
  32. Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(2):135-150. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.10.002
  33. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53. doi: 10.1007/s00393-018-0481-y
  34. Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis: secondary publication. *Mod Rheumatol.* 2023;33(1):21-35. doi: 10.1093/mr/roac017
  35. Kameda H, Fujii T, Nakajima A, Koike R, Sagawa A, Kanbe K, et al.; Japan College of Rheumatology subcommittee on the guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(1):31-40. doi: 10.1080/14397595.2018.1472358
  36. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2012;51(Прил):1-24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: Place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(Suppl):1-24 (In Russ.)].
  37. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ Лукина ГВ, Жилыев ЕВ, Амирджанова ВН, и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):477-494. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, Lukina GV, Zhilyaev EV, Amirdzhanova VN, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477-494 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
  38. Tornero-Molina J, Alperi-López M, Castellví I, de Agustín-de Oro JJ, Escudero A, García-Vicuña R, et al. Experts document on methotrexate use in combined therapy with biological or targeted synthetic disease modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(1):33-41. doi: 10.1016/j.reumae.2020.08.009
  39. Tanaka Y. Subcutaneous injection of methotrexate: Advantages in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2022;roac156. doi: 10.1093/mr/roac156
  40. Bello AE, Perkins EL, Jay R, Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:67-79. doi: 10.2147/OARRR.S131668
  41. Bramley D. What dose of folic acid to use with methotrexate in rheumatoid arthritis? *Drug Ther Bull.* 2021;59(7):103-106. doi: 10.1136/dtb.2020.000061
  42. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM 3rd, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):162. doi: 10.1186/s13075-022-02851-5
  43. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:9614241. doi: 10.1155/2017/9614241
  44. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(9):1464-1473. doi: 10.1002/art.42140
  45. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
  46. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
  47. Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, Burgers LE, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: An increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):867-873. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
  48. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-1432. doi: 10.1002/art.22525
  49. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Brief report: Clinical trials aiming to prevent rheumatoid arthritis cannot detect prevention without adequate risk stratification: A trial of methotrexate versus placebo in undifferentiated arthritis as an example. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):926-931. doi: 10.1002/art.40062
  50. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: Report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):638-641. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990
  51. Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, Dakkak YJ, Burgers LE, Boer AC, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2022;400(10348):283-294. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01193-X
  52. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221823. doi: 10.1371/journal.pone.0221823
  53. Otón T, Carmona L, Loza E, Rosario MP, Andreu JL. Use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases: A systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(4):207-226. doi: 10.1016/j.reumae.2020.11.006
  54. Gaujoux-Viala C, Hudry C, Zinovieva E, Herman-Demars H, Flipo RM. MTX optimization or adding bDMARD equally improve disease activity in rheumatoid arthritis: Results from the prospective study STRATEGIE. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):270-280. doi: 10.1093/rheumatology/keab274
  55. Li CKH, Baker K, Jones T, Coulson E, Roberts A, Birrell F. Safety and tolerability of subcutaneous methotrexate in routine clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(9):1306-1311. doi: 10.1002/acr.24334
  56. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Лукина ГВ, Канонирова МА, и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):138-144. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Lukina GV,

- Kanonirova MA, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-144 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
57. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):371-374 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchichina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-374 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
  58. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1549-1551. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
  59. Hebing RC, Lin M, Bulatovic Calasan M, Muller IB, Mahmoud S, Heil S, et al. Pharmacokinetics of oral and subcutaneous methotrexate in red and white blood cells in patients with early rheumatoid arthritis: The methotrexate monitoring trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec 21;ard-2022-223398. doi: 10.1136/ard-2022-223398
  60. Artacho A, Isaac S, Nayak R, Flor-Duro A, Alexander M, Koo I, et al. The pretreatment gut microbiome is associated with lack of response to methotrexate in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):931-942. doi: 10.1002/art.41622
  61. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):406-415. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
  62. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: A double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
  63. Emery P, Bingham CO 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):96-104. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209057
  64. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: The CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
  65. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):511-520. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
  66. Stouten V, Westhovens R, Pazmino S, De Cock D, Van der Elst K, Joly J, et al.; CareRA study group. Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: Two-year results of CareRA. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2284-2294. doi: 10.1093/rheumatology/kez213
  67. Emery P, Horton S, Dumitru RB, Naraghi K, van der Heijde D, Wakefield RJ, et al. Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: The VEDERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):464-471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216539
  68. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: Phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328
  69. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): A randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9636):375-382. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4
  70. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: Data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429-1434. doi: 10.1093/rheumatology/kep261
  71. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al.; TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824-2835. doi: 10.1002/art.34498
  72. Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Emery P, Sainsbury I, Florentinus S, et al. Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):289-292. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211871
  73. Stouten V, Joly J, De Cock D. Sustained effectiveness after remission induction with methotrexate and step-down glucocorticoids in patients with early rheumatoid arthritis following a treat-to-target strategy after 2 years. *Arthritis and Rheumatology Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2017*. 2017.
  74. Register KA, Cannella AC, Mikuls TR. Leflunomide, sulfasalazine and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis: efficacious but poorly tolerated. *Arthritis and Rheumatology Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2016*. 2016.
  75. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al.; CSP 551 RACAT Investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307-318. doi: 10.1056/NEJMoa1303006
  76. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):28-38. doi: 10.1002/art.37711
  77. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
  78. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXCELERATE study. *Lancet*. 2016;388(10061):2763-2774. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31651-8
  79. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957

80. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):238-250. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):238-250 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
81. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1897-1904. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203485
82. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-1563. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
83. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
84. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
85. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Перспективы применения упадациитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
86. Durán J, Bockorny M, Dalal D, LaValley M, Felson DT. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1595-1598. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
87. Tarp S, Jørgensen TS, Furst DE, Dossing A, Taylor PC, Choy EH, et al. Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):958-966. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.002
88. Delpech C, Laborne FX, Hilliquin P. Comparison of biological agent monotherapy and associations including disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Literature review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Med*. 2022;12(1):286. doi: 10.3390/jcm12010286
89. Liu L, Yan YD, Shi FH, Lin HW, Gu ZC, Li J. Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:977265. doi: 10.3389/fimmu.2022.977265
90. Gehin JE, Goll GL, Brun MK, Jani M, Bolstad N, Syversen SW. Assessing immunogenicity of biologic drugs in inflammatory joint diseases: Progress towards personalized medicine. *BioDrugs*. 2022;36(6):731-748. doi: 10.1007/s40259-022-00559-1
91. Kriekaert CL, van Tubergen A, Gehin JE, Hernández-Breijo B, Le Mélédo G, Balsa A, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222155
92. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: The randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1037-1044. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204769
93. Tamai H, Ikeda K, Miyamoto T, Taguchi H, Kuo C-F, Shin K, et al. Reduced versus maximum tolerated methotrexate dose concomitant with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis (MIRACLE): A randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e215-e224. doi: 10.1016/s2665-9913(23)00070-x
94. Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ, Goss SL, Liu S, Kalabic J, et al. Methotrexate dosage reduction upon adalimumab initiation: Clinical and ultrasonographic outcomes from the randomized noninferiority MUSICA trial. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1480-1489. doi: 10.3899/jrheum.151009
95. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1856-1862. doi: 10.1136/ard.2008.098467
96. Alten R, Burkhardt H, Feist E, Krüger K, Rech J, Rubbert-Roth A, et al. Abatacept used in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs: A descriptive analysis of data from interventional trials and the real-world setting. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1. doi: 10.1186/s13075-017-1488-5
97. Narváez J, Díaz-Torné C, Magallares B, Hernández MV, Reina D, Corominas H, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123392. doi: 10.1371/journal.pone.0123392
98. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Pirilä L, Kauppi M, Uutela T, Varjolahti-Lehtinen T, et al. Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(5):359-363. doi: 10.1080/03009742.2016.1234641
99. Maassen JM, van Ouwkerk L, Allaart CF. Tapering of disease-modifying antirheumatic drugs: An overview for daily practice. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:659-670.
100. Meng CF, Rajesh DA, Jannat-Khah DP, Jivanelli B, Bykerk VP. Can patients with controlled rheumatoid arthritis taper methotrexate from targeted therapy and sustain remission? A systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2023;50(1):36-47. doi: 10.3899/jrheum.220152
101. Uhrenholt L, Christensen R, Dinesen W, Liboriussen C, Andersen S, Dreyer L, et al. Tapering and withdrawal of biologics or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/tapering-and-withdrawal-of-biologics-or-targeted-synthetic-disease-modifying-antirheumatic-drugs-in-patients-with-inflammatory-arthritis-a-systematic-review-and-meta-analyses-of-randomised-trials/> (Accessed: 13th May 2023).
102. Sherbini AA, Sharma SD, Gwinnutt JM, Hyrich KL, Verstappen SMM. Prevalence and predictors of adverse events with methotrexate mono- and combination-therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4001-4017. doi: 10.1093/rheumatology/keab304
103. Sherbini AA, Gwinnutt JM, Hyrich KL; RAMS Co-Investigators; Verstappen SMM. Rates and predictors of methotrexate-related adverse events in patients with early rheumatoid arthritis: Results from a nationwide UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):3930-3938. doi: 10.1093/rheumatology/keab917
104. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MA, May; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated

- with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1044-1048. doi: 10.1136/ard.2008.106617
105. de Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, Pluijm SM, Čalasan MB, Weel AE, May methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):408-414. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725
  106. Bluett J, Sergeant JC, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM, Risk factors for oral methotrexate failure in patients with inflammatory polyarthritis: Results from a UK prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):50. doi: 10.1186/s13075-018-1544-9
  107. Hider SL, Silman AJ, Thomson W, Lunt M, Bunn D, Symmons DP. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):57-62. doi: 10.1136/ard.2008.088237
  108. Dirven L, Klarenbeek NB, van den Broek M, van Groenendaël JH, de Sonnaville PB, Kerstens PJ, May Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):585-590. doi: 10.1007/s10067-012-2136-8
  109. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, May Adverse effects of low-dose methotrexate: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;172(6):369-380. doi: 10.7326/M19-3369
  110. Mori S, Arima N, Ito M, Fujiyama S, Kamo Y, Ueki Y. Non-alcoholic steatohepatitis-like pattern in liver biopsy of rheumatoid arthritis patients with persistent transaminitis during low-dose methotrexate treatment. *PLoS One.* 2018;13(8):e0203084. doi: 10.1371/journal.pone.0203084
  111. Onda K, Honma T, Masuyama K. Methotrexate-related adverse events and impact of concomitant treatment with folic acid and tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: An assessment using the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2023;14:1030832. doi: 10.3389/fphar.2023.1030832
  112. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1049-1060. doi: 10.3899/jrheum.130738
  113. Di Martino V, Verhoeven DW, Verhoeven F, Aubin F, Avouac J, Vuitton L, et al. Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(2):96-110. doi: 10.1038/s41584-022-00883-4
  114. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Chitkara P, Singh S, Loomba R. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 5:S1542-3565(23)00164-7. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.021
  115. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):156-162. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
  116. Cheema HI, Haselow D, Dranoff JA. Review of existing evidence demonstrates that methotrexate does not cause liver fibrosis. *J Investig Med.* 2022;70(7):1452-1460. doi: 10.1136/jim-2021-002206
  117. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol.* 2023;78(5):989-997. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.034
  118. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
  119. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol.* 2022;13:1051082. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051082
  120. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med.* 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
  121. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501
  122. Ruscitti P, Di Muzio C, Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Navarini L, et al. Cardiometabolic multimorbidity may identify a more severe subset of rheumatoid arthritis, results from a "real-life" study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(14):e33362. doi: 10.1097/MD.00000000000033362
  123. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0
  124. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
  125. McDermott GC, Doyle TJ, Sparks JA. Interstitial lung disease throughout the rheumatoid arthritis disease course. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(3):284-291. doi: 10.1097/BOR.0000000000000787
  126. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(6):517-534 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
  127. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(6):70-79. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):70-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
  128. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362-1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054
  129. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
  130. Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, Huang A, Thorne JC, Pope JE, et al. Associations between methotrexate use and the risk of cardiovascular events in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2019;46(5):467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427
  131. Sun KJ, Liu LL, Hu JH, Chen YY, Xu DY. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(7):e24579. doi: 10.1097/MD.00000000000024579
  132. Solomon DH, Giles JT, Liao KP, Ridker PM, Rist PM, Glynn RJ, et al.; TARGET Trial Consortium. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: A randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):324-330. doi: 10.1136/ard-2022-223302
  133. Mangoni AA, Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Erre GL. Methotrexate and cardiovascular protection: Current evidence and future

- directions. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2017;9. doi: 10.1177/1179559X17741289
134. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927
  135. Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):173-184. doi: 10.1002/acr2.11232
  136. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-812. doi: 10.1002/art.38322
  137. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-860. doi: 10.3899/jrheum.150674
  138. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020
  139. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15640. doi: 10.1038/s41598-020-72768-z
  140. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):346-352. doi: 10.1093/rheumatology/keaa327
  141. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1457-1470. doi: 10.1007/s10067-019-04846-1
  142. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466
  143. Rojas-Serrano J, González-Velázquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):68-71. doi: 10.1016/j.reuma.2011.12.008
  144. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): Methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5
  145. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):43-52
  146. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1086-1091. doi: 10.1136/ard.2009.120626
  147. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238
  148. Conway R, Nikiphorou E. Treating interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – The embers of hope. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3589-3590. doi: 10.1093/rheumatology/keaa516
  149. Sparks JA, Dellaripa PF, Glynn RJ, Paynter NP, Xu C, Ridker PM, et al. Pulmonary adverse events in patients receiving low-dose methotrexate in the randomized, double-blind, placebo-controlled cardiovascular inflammation reduction trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2065-2071. doi: 10.1002/art.41452
  150. Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, Redeker I, Zink A. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: Results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):329-336. doi: 10.1093/rheumatology/kex414
  151. Cacciapaglia F, Spinelli FR, Bartoloni E, Bugatti S, Erre GL, Fornaro M, et al. Clinical features of diabetes mellitus on rheumatoid arthritis: Data from the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) study group. *J Clin Med*. 2023;12(6):2148. doi: 10.3390/jcm12062148
  152. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, Chinoy H, Heald AH. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021;10(2):125-131. doi: 10.1097/XCE.0000000000000244
  153. Di Muzio C, Cipriani P, Ruscitti P. Rheumatoid arthritis treatment options and type 2 diabetes: Unravelling the association. *BioDrugs*. 2022;36(6):673-685. doi: 10.1007/s40259-022-00561-7
  154. Nam SH, Kim M, Kim YJ, Ahn SM, Hong S, Lee CK, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus associated with antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population study. *J Clin Med*. 2022;11(8):2109. doi: 10.3390/jcm11082109
  155. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. doi: 10.1371/journal.pone.0235637
  156. Sparks JA, Vanni KMM, Sparks MA, Xu C, Santacroce LM, Glynn RJ, et al. Effect of low-dose methotrexate on eGFR and kidney adverse events: A randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(12):3197-3207. doi: 10.1681/ASN.2021050598
  157. Asai S, Kojima T, Oguchi T, Kaneko A, Hirano Y, Yabe Y, et al. Effects of concomitant methotrexate on large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(10):1363-1370. doi: 10.1002/acr.22596
  158. Asai S, Takahashi N, Funahashi K, Yoshioka Y, Takemoto T, Terabe K, et al. Concomitant methotrexate protects against total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2255-2260. doi: 10.3899/jrheum.150410
  159. Xu C, Yong MY, Koh ET, Dalan R, Leong KP; and the TTSH Rheumatoid Arthritis Study Group. The impact of diabetes mellitus on treatment and outcomes of rheumatoid arthritis at 5-year follow-up: Results from a multi-ethnic Asian cohort. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(3):rkab077. doi: 10.1093/rap/rkab077
  160. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, et al. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

161. Ganjei Z, Faraji Dana H, Ebrahimi-Dehkordi S, Alidoust F, Bahmani K. Methotrexate as a safe immunosuppressive agent during the COVID-19 pandemic. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):108324. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108324
162. Schälter F, Dürholz K, Bucci L, Burmester G, Caporali R, Figueredo C, et al. Does methotrexate influence COVID-19 infection? Case series and mechanistic data. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):166. doi: 10.1186/s13075-021-02464-4
163. Xu J, Xiao L, Zhu J, Qin Q, Fang Y, Zhang JA. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:152031. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152031

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>  
**Амирджанова В.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>  
**Олюнин Ю.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>  
**Муравьев Ю.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>  
**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>  
**Зонина Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>  
**Оттева Э.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>  
**Загребнева А.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>  
**Абдулганиева Д.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>  
**Пчельникова П.И.** ORCID: <https://orcid.org/>

# Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя

Б.С. Белов<sup>1</sup>, Е.С. Аронова<sup>1</sup>, Г.И. Гриднева<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Белов Борис Сергеевич,  
[belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)  
**Contacts:** Boris Belov,  
[belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

Принята 30.06.2023  
Принята 11.07.2023

В течение трех лет, прошедших с начала пандемии COVID-19, было выявлено большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Среди последних важную позицию занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), к которым относится ревматоидный артрит (РА). Пациенты с РА составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения инфекции, обуславливающего необходимость госпитализации, и летального исхода. В статье представлены новые данные, касающиеся особенностей течения и исходов COVID-19 у больных РА. Приведены литературные и собственные данные о постковидном синдроме в этой группе пациентов. Обоснована необходимость вакцинации от SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ, в том числе с РА. Обозначены перспективы дальнейшего изучения особенностей COVID-19 у больных РА.

**Ключевые слова:** COVID-19, инфекция, постковидный синдром, ревматоидный артрит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, генно-инженерная биологическая терапия, базисные противовоспалительные препараты

**Для цитирования:** Белов БС, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):450–457.

## RHEUMATOID ARTHRITIS AND COVID-19: THREE YEARS LATER

Boris S. Belov<sup>1</sup>, Evgeniya S. Aronova<sup>1</sup>, Galina I. Gridneva<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

During the three years that have passed since the beginning of the COVID-19 pandemic, many new fundamental and medical problems have been discovered regarding the relationship between the viral infection and many common chronic non-infectious diseases. Among the latter, an important position is occupied by immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD), which include rheumatoid arthritis (RA). To date, there is no doubt that patients with RA are at risk for SARS-CoV-2 infection, a severe course of infection that necessitates hospitalization and death. The article presents current data on the course and outcomes of COVID-19 in patients with RA. The literature and own data on postcovid syndrome in this group of patients are presented. The necessity of vaccination against SARS-CoV-2 in patients with IIRD, including those with RA, was substantiated. The prospects for further study of the features of COVID-19 in patients with RA are outlined.

**Key words:** COVID-19, infection, post-COVID syndrome, rheumatoid arthritis, immunoinflammatory rheumatic diseases, bDMARDs, DMARDs

**For citation:** Belov BS, Aronova ES, Gridneva GI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and COVID-19: Three years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):450–457 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-450-457

В декабре 2019 г. в г. Ухане (провинция Хубэй, КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название 2019-CoV. 11.02.2020 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 (coronavirus disease-2019). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). С момента первой вспышки инфекция быстро распространилась по миру, вследствие чего 30.01.2020 ВОЗ объявила ее распространение чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 – пандемией. По данным ВОЗ, на сегодняшний день насчитывается более 766 млн верифицированных случаев COVID-19 и почти 7 млн смертельных исходов [1].

Развитие пандемии COVID-19 привлекло внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний

человека. Сразу стало очевидным, что уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), имеет немаловажное значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и способствует совершенствованию их терапии [2, 3]. В течение трех лет, прошедших с начала пандемии, в мире было проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвященных проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического полиморфизма и фармакотерапии COVID-19, объединивших ученых и врачей всех биологических и медицинских специальностей.

## Эпидемиология

В настоящее время убедительно доказано, что пациенты с ИВРЗ, включая ревматоидный артрит (РА), составляют группу риска