

Эффективность и безопасность быстрой эскалации дозы метотрексата при ревматоидном артрите (результаты многоцентрового исследования «МЕТЕОР»)

В.Н. Амирджанова¹, Е.Ю. Полищук¹, О.Н. Аношенкова², И.Б. Виноградова³, Е.В. Зонова⁴, Л.В. Иванова⁵, Р.Р. Самигуллина⁶, Т.С. Сальникова⁷, Е.Л. Шахраманова¹, Е.И. Шмидт⁸, С.П. Якупова⁹, А.М. Лила^{1,10}, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ОГАУЗ «Томская областная

клиническая больница»

634063, Российская Федерация, Томск,

ул. Ивана Черных, 96, стр. 1

³ГУЗ Ульяновская

областная клиническая больница

432017, Российская Федерация, Ульяновск,

ул. Третьего Интернационала, 7

⁴ФГБОУ ВО

«Новосибирский государственный

медицинский университет»

Минздрава России

630091, Российская Федерация,

Новосибирск,

Красный просп., 52

⁵БУЗ УР

«Республиканский клинико-

диагностический центр Министерства

здравоохранения Удмуртской Республики»

426009, Российская Федерация, Ижевск,

ул. Ленина, 87б

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский

университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России

198015, Российская Федерация,

Санкт-Петербург,

ул. Кирочная, 41

⁷ГУЗ ТО «Тюльская областная клиническая больница»

Цель исследования — анализ эффективности и переносимости подкожного (пк) метотрексата (МТ) у больных ревматоидным артритом (РА) с высокой активностью заболевания при быстрой эскалации дозы; оценка их качества жизни (КЖ) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 105 пациентов, преимущественно женщин, с достоверным диагнозом РА с высокой активностью заболевания (DAS-28 (Disease Activity Score 28) $\geq 5,1$) в возрасте 18 лет и старше и неэффективностью предшествующей терапии пероральным МТ в течение не менее 6 месяцев или не получавших МТ. Пк МТ (Метортрит; S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния) назначался в дозе 15 мг/нед. В течение первого месяца терапии 1 раз в неделю проводилась быстрая эскалация дозы пк МТ на 2,5 мг/нед., до 22,5 мг/нед., далее при недостаточном ответе доза пк МТ могла быть увеличена до 25 мг/нед. Оценка эффективности терапии, функционального статуса, КЖ проводилась через 4–12–18–24 недели.

Результаты. После быстрой эскалации дозы пк МТ в течение первого месяца исследования на всех этапах наблюдения отмечалось быстрое снижение активности заболевания с уменьшением средних значений всех стандартных индексов (DAS-28 — с $5,8 \pm 0,75$ до $2,93 \pm 1,05$; CDAI (Clinical Disease Activity Score) — с $30,13 \pm 8,33$ до $7,08 \pm 6,07$; SDAI (Simplified Disease Activity Score) — с $32,78 \pm 9,64$ до $7,48 \pm 6,53$), а также индекса активности, который оценивался самими больными (RAPID-3, Routine Assessment of Patient Index Data 3), с $16,18 \pm 4,60$ до $5,56 \pm 4,66$ ($p < 0,05$). Число больных с высокой активностью заболевания по DAS-28 к 4-й неделе терапии снизилось в 2 раза (до 46,2%), через 12 недель их оставалось 13,3%, а к 24-й неделе высокая активность сохранялась лишь у 4,4% пациентов. Отмечалось выраженное уменьшение интенсивности боли в среднем с $65,6 \pm 13,07$ до $20,5 \pm 17,1$ мм ($p < 0,001$) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), что способствовало улучшению функционального состояния: индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire) снизился в среднем с $1,47 \pm 0,65$ до $0,64 \pm 0,52$. Популяционные показатели функционального состояния (HAQ $\leq 0,5$) к 24-й неделе терапии отмечались у 48,9% пациентов. Уменьшение уровня усталости (с $6,25 \pm 7,04$ до $1,81 \pm 1,71$ мм по ВАШ; $p < 0,001$) сопровождалось снижением оценки тревоги (с $7,47 \pm 4,03$ до $2,36 \pm 2,72$; $p < 0,001$) и депрессии (с $7,77 \pm 3,84$ до $2,50 \pm 2,56$; $p < 0,001$) по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), а также улучшением сна. Популяционные показатели КЖ по индексу EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions) к 24-й неделе исследования имели 45% больных. Глюкокортикоиды (ГК) были полностью отменены у 2/3 больных. Пациенты, не получавшие ГК, к 24-й неделе имели более низкие значения индексов активности, чем те, кто их принимал: DAS-28 составлял в среднем $2,7 \pm 0,1$ и $3,4 \pm 0,2$, CDAI — $6,0 \pm 0,3$ и $10,2 \pm 0,1$, SDAI — $6,4 \pm 0,2$ и $10,9 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,05$). Пациенты, получавшие и не получавшие ГК, имели одинаковое число неблагоприятных реакций (НР) ($p > 0,05$), однако число инфекций у больных, получающих ГК, было статистически значимо выше (9,5% и 0% соответственно; $p = 0,009$). Необходимость в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в начале исследования была у 93,2% больных — в среднем 21,1 дня в месяц; через 24 недели она сохранялась у 54,4% пациентов в среднем 3,8 дня в месяц. В целом профиль безопасности пк МТ был приемлемым.

Заключение. При высокой активности РА тактика начала терапии с пк введения МТ по 15 мг в неделю и быстрая эскалация его дозы на 2,5 мг еженедельно до 22,5–25 мг/нед. позволяла достичь целей терапии к 3-му месяцу у 17,8%, а к 6-му месяцу — у 54,5% больных, быстро улучшить КЖ, уменьшить боль, снизить дозу ГК или полностью их отменить уже к 3-му месяцу терапии, в 7 раз снизить необходимость в приеме НПВП при приемлемом уровне безопасности терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, метортрит

Для цитирования: Амирджанова ВН, Полищук ЕЮ, Аношенкова ОН, Виноградова ИБ, Зонова ЕВ, Иванова ЛВ, Самигуллина РР, Сальникова ТС, Шахраманова ЕЛ, Шмидт ЕИ, Якупова СП, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность быстрой эскалации дозы метотрексата при ревматоидном артрите (результаты многоцентрового исследования «МЕТЕОР»). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):55–63.

EFFICACY AND SAFETY OF RAPID DOSE ESCALATION OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. RESULTS OF THE MULTICENTER “METEOR” STUDY

Vera N. Amirjanova¹, Elena Yu. Polishchuk¹, Olga N. Anoshenkova², Irina B. Vinogradova³, Elena V. Zonova⁴, Larisa V. Ivanova⁵, Ruzana R. Samigullina⁶, Tatiana S. Salnikova⁷, Elena L. Shakhramanova¹, Evgeniya I. Shmidt⁸, Svetlana P. Yakupova⁹, Aleksander M. Lila^{1,10}, Evgeny L. Nasonov¹

The aim of the study — to analyze the effectiveness and tolerability of subcutaneous methotrexate (sc MTX) (Metortrit; S.C. Rompharm Company S.R.L.) in patients with rheumatoid arthritis (RA) with high disease activity and rapid dose escalation, to assess their quality of life (QoL) in real clinical practice.

МЕТОРТРИТ



Метотрексат, раствор для инъекций 10 мг/мл
в преднаполненных шприцах

- «Золотой стандарт» терапии ревматоидного, псориатического и юношеского артрита
- 10 дозировок с шагом 2,5 мг для индивидуального подхода к лечению каждого пациента
- Лучшая переносимость
- Цветовая маркировка доз
- Производится в ЕС



Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.РЛ., Румыния
Представитель производителя в РФ: ООО «Ромфарма»
123290, г. Москва, Причальный проезд, д.2
тел.: (495) 269-00-39, (495) 787-78-44
e-mail: info@rompharm.ru
www.rompharm.ru, www.rumalon.ru, www.gialurom.ru



Реклама

300053, Российская Федерация, Тула, ул. Яблочкова, 1а
 8ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»
 117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8
 9ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бултерова, 49
 10ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

1V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

2Tomsk Regional Clinical Hospital 634063, Russian Federation, Tomsk, Ivana Chernykh str., 96, build. 1

3Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tretyego

Internatsionala str., 7
 4Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52

5Republican Clinical Diagnostical Centre of the Ministry of Healthcare of the Udmurt Republic 426009, Russian Federation, Izhevsk, Lenina str., 87B

6North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Material and methods. The study included 105 patients, mostly women, with a reliable diagnosis of RA with high disease activity (DAS-28 (Disease Activity Score 28) ≥ 5.1) aged 18 years and older and ineffectiveness of previous oral MTX therapy for at least 6 months or who had not received MTX. Sc MTX therapy was started at a dose of 15 mg/weekly. During the first month of therapy, a rapid escalation of the sc MTX dose of 2.5 mg/week was performed once a week, until the dose of 22.5 mg/week was reached, then, with insufficient response, the dose of sc MTX could be increased to 25 mg/week. The evaluation of the effectiveness of therapy, functional status, and QoL was carried out after 4–12–18–24 weeks.

Results. After a rapid escalation of the sc MTX dose during the first month of the study, at all stages of follow-up, a rapid decrease in disease activity was noted for all standard indices (DAS-28 – from 5.8 ± 0.75 to 2.93 ± 1.05 ; CDAI (Clinical Disease Activity Score) – from 30.13 ± 8.33 to 7.08 ± 6.07 ; SDAI (Simplified Disease Activity Score) – from 32.78 ± 9.64 to 7.48 ± 6.53) and the activity index, which was evaluated by the patients themselves (RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) from 16.18 ± 4.6 to 5.56 ± 4.66 ; $p < 0.05$). The number of patients with high disease activity according to DAS-28 decreased by 2 times by the week 4 of therapy (to 46.2%), after 12 weeks they remained 13.3%, and by week 24 high activity remained only in 4.4% of patients. There was a marked decrease in pain from 65.6 ± 13.07 to 20.5 ± 17.1 mm in VAS (Visual Analogue Score) ($p < 0.001$), which contributed to an improvement in the functional state: the HAQ (Health Assessment Questionnaire) index decreased on average from 1.47 ± 0.65 to 0.64 ± 0.52 points. Population indicators of functional status (HAQ ≤ 0.5) by the week 24 of therapy were observed in 48.9% of patients. A decrease in the level of fatigue (from 6.25 ± 7.04 to 1.81 ± 1.71 cm according to VAS; $p < 0.001$) was accompanied by a decrease in anxiety (from 7.47 ± 4.03 to 2.36 ± 2.72 ; $p < 0.001$) and depression (from 7.77 ± 3.84 to 2.50 ± 2.56 ; $p < 0.001$), as well as improved sleep. By the week 24 of the study, 45% of patients had population-based indicators of QoL according to the EQ-5D index. Glucocorticoids (GC) were completely eliminated in 2/3 of the patients. Patients who did not receive GC had lower disease activity by 24 weeks in all indices: DAS-28 (2.7 ± 0.1 and 3.4 ± 0.2 , respectively), CDAI (6.0 ± 0.3 and 10.2 ± 0.1), SDAI (6.4 ± 0.2 and 10.9 ± 0.3) ($p < 0.05$). Patients receiving and not receiving GC had the same number of adverse reactions ($p > 0.05$), however, the number of infections in patients receiving GC was significantly higher (9.5% and 0.0%, respectively; $p = 0.009$). The need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the beginning of the study was in 93.2% of patients on average 21.1 days per month, after 24 weeks, the need for NSAIDs was in 54.4% of patients on average 3.8 days per month.

In general, the safety profile of MTX was acceptable.

Conclusion. With high RA activity, the tactics of starting therapy with sc MTX at a dose of 15 mg per week and a rapid escalation of its dose of 2.5 mg weekly to 22.5–25 mg/week, allows achieving therapy goals by 3 months in 17.8% of patients, and by 6 months in 54.5%, to quickly improve the QoL, reduce the level of pain, reduce the dose of GC by 3 months of therapy or completely cancel them, reduce the need for NSAIDs by 7 times with an acceptable level of therapy safety.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, subcutaneous methotrexate

For citation: Amirjanova VN, Polishchuk EYu, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Zonova EV, Ivanova LV, Samigullina RR, Salnikova TS, Shakhramanova EL, Shmidt EI, Yakupova SP, Lila AM, Nasonov EL. Efficacy and safety of rapid dose escalation of methotrexate in rheumatoid arthritis. Results of the multicenter “METEOR” study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):55–63 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-55-63

Введение

Наряду с широким внедрением в лечение больных ревматоидным артритом (РА) новых эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) базовая составляющая стратегии — активная ранняя терапия метотрексатом (МТ) — остается неизменной [1–4]. Применение высоких (по стандартам ревматологической практики) доз препарата способствует повышению эффективности терапии и уменьшению тяжести РА на популяционном уровне [5–7]. Одним из важных достоинств МТ является возможность подбора дозы и путей введения препарата (перорально или подкожно), что позволяет индивидуализировать лечение [5, 8].

В настоящее время можно считать доказанным, что подкожная форма (пк) МТ существенно превосходит его пероральные формы по биодоступности и фармакокинетическим параметрам при назначении в дозе > 15 мг/нед. [8–11]. Повышение дозы МТ > 15 мг/нед. при пероральном назначении не приводит к фактическому увеличению концентрации препарата в крови, в то время как при подкожном введении наблюдается ее существенный рост вплоть до дозы

25–30 мг/нед. Перевод больных РА с перорального на парентеральное применение МТ повышает концентрацию полиглутаматов в эритроцитах, что коррелирует со значительным увеличением его эффективности [12–14]. При этом, заменяя пероральный МТ на парентеральный, следует учитывать конверсию дозы: до 15 мг/нед. эти дозы эквивалентны; 20 мг перорального МТ соответствует 15 мг парентерального; 25 мг перорального МТ — 20 мг парентерального; 30 мг перорального МТ — 25 мг парентерального.

Тем не менее, рекомендации по применению МТ при РА нередко по-разному интерпретируются врачами. Это касается пути введения и скорости титрования дозы МТ, которая варьирует от 2,5 до 5 мг/нед. каждые 2, 4 или 6 нед. По данным метаанализа, быстрая эскалация дозы до 25–30 мг/нед. связана с более значительным клиническим эффектом, чем медленная, а более высокие начальные дозы МТ и начальное подкожное введение МТ показали лучшую эффективность, хотя клиническая эффективность и безопасность других схем при инициации терапии МТ были сопоставимы [5]. Рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR,

191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41
⁷Tula Regional Clinical Hospital 300053, Russian Federation, Tula, Yablochkova str., 1A
⁸City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8
⁹Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49
¹⁰Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Амирджанова Вера Николаевна, amirver@yandex.ru
Contacts: Vera Amirjanova, amirver@yandex.ru

Поступила 23.12.2024
Принята 27.12.2024

European Alliance of Associations for Rheumatology) [1] предусматривают возможность более быстрого повышения дозы МТ на 2,5 мг один раз в неделю (в соответствии с относительной дозой 0,3 мг/кг массы тела для человека весом около 80 кг). При отсутствии факторов риска неблагоприятных лекарственных реакций (НР), таких как пожилой возраст, нарушение функции почек и печени, гематологические нарушения и др., лечение пациентов с активным РА (DAS-28 (Disease Activity Score 28) $\geq 5,1$), рекомендуется начинать с введения пк МТ в дозе не менее 15 мг/нед. [3].

В этом плане особый интерес представляет пк МТ Метортрит, который выпускается в нескольких дозировках, что обеспечивает возможность плавной эскалации дозы по 2,5 мг: 7,5 мг (0,75 мл); 10 мг (1,0 мл); 12,5 мг (1,25 мл); 15 мг (1,5 мл); 17,5 мг (1,75 мл); 20 мг (2,0 мл); 22,5 мг (2,25 мл); 25 мг (2,5 мл).

Несмотря на наличие данных об эффективности и безопасности пк МТ у пациентов с РА, у практикующих ревматологов остаются вопросы о том, с какой дозы препарата необходимо начинать терапию при высокой активности заболевания, позволяет ли быстрая эскалация дозы в течение 4 недель на 2,5 мг/нед. достичь низкой активности заболевания или ремиссии и как быстро можно добиться целей терапии? Изменяются ли показатели состояния здоровья по мнению пациентов (PRO, patient-reported outcome) и их качество жизни (КЖ)? Спорным остается вопрос о назначении низких доз глюкокортикоидов (ГК) при инициации терапии пк МТ [15]. Действительно ли применение ГК в комбинации с пк МТ при РА позволяет повысить эффективность или улучшить переносимость терапии по сравнению с монотерапией МТ? Преимущества и недостатки различных схем применения МТ (дозы, форма препарата и др.) при РА требуют дальнейшего изучения. В связи с этим в 9 центрах РФ было инициировано исследование больных РА с высокой активностью заболевания «МЕТЕОР» (Расширенный мультицентровый анализ данных по эффективности и безопасности МЕОртрита при рЕвматОидном артрите в Российской популяции). Проект исследования был разработан Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России», исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Цель исследования — анализ эффективности и переносимости подкожной формы метотрексата (Метортрит; S.C. Rompharm Company S.R.L, Румыния) у больных ревматоидным артритом с высокой активностью заболевания при быстрой эскалации дозы в реальной клинической практике.

Материал и методы

В исследование включено 105 пациентов, преимущественно женщин (78,3%), с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR 2010 г. [16] с высокой активностью заболевания (DAS-28 $\geq 5,1$) в возрасте 18 лет и старше с неэффективностью предшествующей терапии пероральным МТ не менее 6 мес. или не получавших МТ и подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с предшествующим применением ГИБП или ингибиторов Янус-киназы, а также пациенты, имеющие повышенную чувствительность к МТ и/или к любому другому компоненту препарата; выраженную почечную (клиренс креатинина < 20 мл/мин) или печеночную недостаточность; нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности гипоплазию костного мозга, лейкопению, тромбоцитопению или клинически значимую анемию); иммунодефицит; тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания; язвы ротовой полости, язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в активной фазе; нуждающиеся в одновременном применении МТ с ацетилсалициловой кислотой; планирующие беременность и злоупотребляющие алкоголем.

Пк МТ (Метортрит) назначался в дозе 15 мг/нед. в соответствии с показаниями, утвержденными в инструкции по медицинскому применению препарата и решением лечащего врача. Пациенты были проинформированы о достоинствах терапии и возможных НР. В течение первого месяца терапии 1 раз в неделю проводилась быстрая эскалация (увеличение) разовой дозы пк МТ на 2,5 мг/нед. до 22,5 мг/нед. (первая неделя — 15 мг; вторая неделя — 17,5 мг; третья неделя — 20 мг; четвертая неделя — 22,5 мг).

Через 4, 12 или 18 недель при недостаточном ответе и сохранении высокой/умеренной активности заболевания по решению лечащего врача доза пк МТ могла быть увеличена до 25–30 мг/нед. Все пациенты получали фолиевую кислоту (5 мг/нед. однократно после каждого введения пк МТ через 24 часа).

Эффективность терапии, ее переносимость, функциональное состояние (по НАК (Health Assessment Questionnaire)), КЖ (по EQ-5D ((European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions)), уровень тревоги и депрессии (по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)), сон, активность заболевания по RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) оценивались на каждом визите (через 4, 8, 12, 18 и 24 недели). При плохой переносимости МТ препарат отменялся или уменьшалась его доза. При инициации терапии пк МТ

по решению лечащего врача было возможно назначение небольших доз ГК (не более 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон).

При хорошем ответе на терапию доза ГК постепенно снижалась настолько быстро, насколько это было возможно, у ряда пациентов — до полной отмены к 3-му месяцу терапии. В исследовании было возможно проведение локальной инъекционной терапии (внутрисуставное или периартикулярное введение ГК) при обострении артрита.

Было рекомендовано проводить профилактику глюкокортикоидного остеопороза (ОП) у всех пациентов с РА, принимающих ГК (>3 месяцев в дозе >5 мг/день) препаратами кальция и витамина D3 и, при необходимости, лечения ОП.

Результаты

Средний возраст больных составил $54,9 \pm 13,8$ года, длительность заболевания варьировала от 1 года до 14 лет (в среднем $7,19 \pm 7,07$ года); 87% больных были позитивны по ревматоидному фактору и 92,4% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду; II и III рентгенологические стадии РА отмечались у 48,9% и 29,3% соответственно, II функциональный класс — у 69,6% больных. 14,1% больных курили.

Внесуставные проявления выявлены у 23,9% больных: ревматоидные узелки — у 16,3%, полинейропатия — у 4,3%, синдром Шегрена — у 3,3%. В 42,4% случаев наблюдались осложнения РА, включая вторичный остеоартрит (ОА) у 22,8% больных, генерализованный остеопороз (ОП) — у 6,5%, остеонекроз головки бедренной кости — у 1,1% и их сочетания: вторичный ОА с генерализованным ОП — у 9,8%; вторичный ОА с генерализованным ОП и остеонекрозом — 1,1%; вторичный ОА с туннельными синдромами — у 1,1%.

Наиболее частой коморбидной патологией были сердечно-сосудистые заболевания — гипертоническая болезнь (39,1%) и ишемическая болезнь сердца (5,4%), а также заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (7,6%), хронический гастрит (12,0%). Заболевания щитовидной железы выявлены у 10,9%, сахарный диабет 2-го типа — у 5,4%, гематологические нарушения — у 4,3%, патология почек — у 1,1% пациентов. Ни у одного больного не было патологии печени или повышения уровня трансаминаз.

У всех пациентов было большое число болезненных (в среднем $11,1 \pm 4,1$) и припухших ($7,2 \pm 3,5$) суставов, выраженные боли в суставах (в среднем $65,5 \pm 13,0$ мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), высокие лабораторные показатели воспалительной активности: средний уровень С-реактивного белка (СРБ) — $29,7 \pm 25,1$ мг/л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену — $40,3 \pm 17,9$ мм/ч, что отражалось на индексах активности. DAS-28 составлял

в среднем $5,80 \pm 0,75$; CDAI (Clinical Disease Activity Score) — $30,13 \pm 8,33$; SDAI (Simplified Disease Activity Score) — $32,78 \pm 9,64$; RAPID-3 — $16,84 \pm 5,58$.

Функциональный индекс HAQ соответствовал выраженным нарушениям функционального состояния и составлял в среднем $1,47 \pm 0,65$ балла. Пациенты также имели низкое КЖ. Индекс EQ-5D составлял в среднем $0,34 \pm 0,29$, усталость по ВАШ — $6,25 \pm 7,04$ см, оценка тревоги по HADS — $7,47 \pm 4,03$, депрессии по HADS — $7,77 \pm 3,84$. Нарушения сна выявлены у 87% больных, у 22,8% из них значительные, а отсутствие сна из-за выраженных болей в суставах отмечалось у 6,5% пациентов.

До назначения пк МТ 43,5% больных получали пероральный МТ в дозе от 10 до 20 мг/нед. (13% — 10 мг/нед., 25% — 15 мг/нед., 2,2% — 17,5 мг/нед., 3,3% — 20 мг/нед.).

ГК внутрь получали 26,1% больных в дозах не более 10 мг/сут. (1,1% — 2,5 мг/сут.; 16,3% — 5,0 мг/сут.; 1,1% — 7,5 мг/сут.; 7,6% — 10,0 мг/сут.); 7,6% больных нуждались во внутрисуставном введении ГК. У 93,2% больных была необходимость в ежедневном постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в среднем в течение $21 \pm 9,9$ дня.

После быстрой эскалации дозы пк МТ (Метортрит) (в течение первого месяца) до 22,5 мг/нед. на всех этапах исследования (4–12–18–24 нед.) отмечалось быстрое снижение активности заболевания по всем стандартным индексам (DAS28, CDAI, SDAI) и индексу RAPID-3 (табл. 1).

Число больных с высокой активностью заболевания по DAS-28 к 4-й неделе терапии снизилось в 2 раза (до 46,2%), через 12 недель их оставалось 13,3%, а к 24-й неделе высокая активность сохранялась лишь у 4,4% пациентов (рис. 1).

Согласно международным и российским рекомендациям по ведению больных РА, период, после которого возможна адекватная оценка эффективности и переносимости терапии, составляет 12 недель. К 12-й неделе исследования 17,8% больных достигли целей терапии: 5,6% имели низкую активность заболевания и 12,2% — клинико-лабораторную ремиссию; к концу исследования (24 нед.) низкая активность или ремиссия были у 54,5% пациентов (у 27,8% и 36,7% соответственно). По сравнению с началом исследования, начиная с 12-й недели терапии, отмечался статистически значимый рост числа больных, достигших целей терапии — ремиссии или низкой активности заболевания ($p < 0,001$).

К 24-й неделе терапии индекс RAPID-3 снизился в среднем с $16,2 \pm 4,6$ до $5,6 \pm 4,6$ балла. Ремиссия по RAPID-3 (≤ 3) отмечалась у 41,1%, низкая активность — у 20,0% пациентов. Целей терапии удалось достичь в 61,1% случаев. У 30% больных сохранялась умеренная, а у 8,9% — высокая активность по RAPID-3. Таким образом, пациенты оценивали частоту достижения целей терапии даже выше, чем врачи (61,1% и 54,5% соответственно).

Таблица 1. Динамика индексов активности ревматоидного артрита ($n=105$; $p < 0,05$), $M \pm m$

Индексы активности	0	4 нед.	12 нед.	18 нед.	24 нед.
DAS-28	$5,8 \pm 0,75$	$4,96 \pm 0,83$	$4,00 \pm 1,0$	$3,38 \pm 1,02$	$2,93 \pm 1,05$
CDAI	$30,13 \pm 8,33$	$20,51 \pm 7,45$	$13,40 \pm 7,56$	$9,56 \pm 6,61$	$7,08 \pm 6,07$
SDAI	$32,78 \pm 9,64$	$22,10 \pm 8,15$	$14,36 \pm 8,40$	$10,13 \pm 7,07$	$7,48 \pm 6,53$
RAPID-3	$16,18 \pm 4,6$	$12,34 \pm 4,17$	$9,02 \pm 4,58$	$7,32 \pm 4,52$	$5,56 \pm 4,66$

Примечание: DAS-28 — Disease Activity Score 28; CDAI — Clinical Disease Activity Score; SDAI — Simplified Disease Activity Score; RAPID-3 — Routine Assessment of Patient Index Data 3

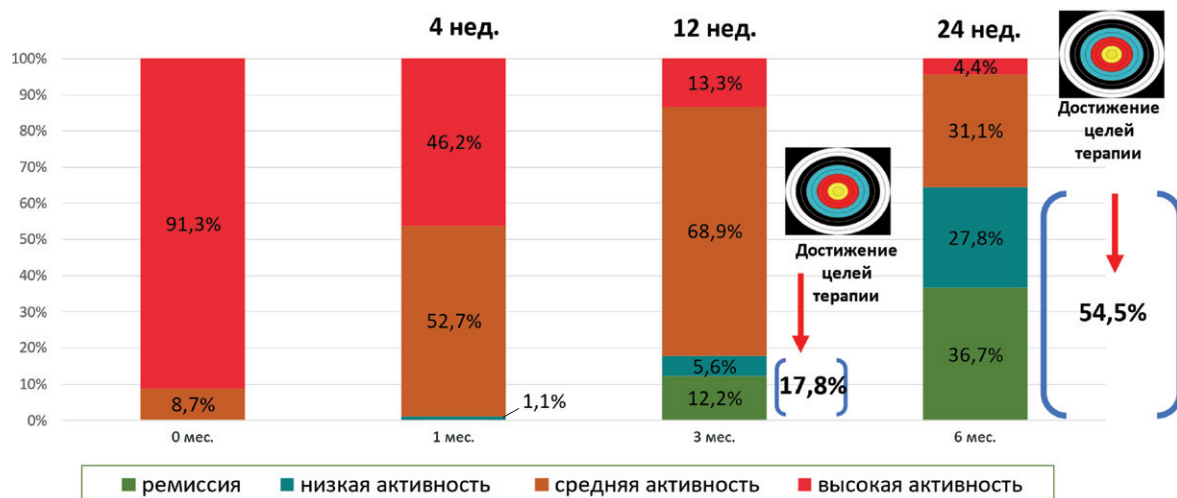


Рис. 1. Динамика активности заболевания и достижение целей терапии (по DAS-28) у больных ревматоидным артритом (n=105)

Таблица 2. Динамика показателей боли, усталости, тревоги, депрессии и качества жизни (n=105; p<0,001), M±σ

Показатели	0 нед.	4 нед.	12 нед.	18 нед.	24 нед.
Боль по ВАШ, мм	65,5±13,01	46,76±15,32	35,2±18,3	28,3±17,4	20,53±17,12
Усталость по ВАШ, см	6,25±7,04	4,02±1,68	2,89±1,82	2,31±1,79	1,81±1,71
Тревога по HADS	7,47±4,03	5,10±3,28	3,45±2,84	2,68±2,78	2,36±2,72
Депрессия по HADS	7,77±3,84	5,80±3,20	4,14±2,87	3,26±2,75	2,50±2,56
Индекс EQ-5D	0,34±0,29	0,54±0,20	0,64±0,17	0,71±0,18	0,78±0,23

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

Довольно быстро отмечалось выраженное снижение боли в среднем с $65,6 \pm 13,07$ до $20,5 \pm 17,1$ мм по ВАШ ($p < 0,001$), которое способствовало улучшению функционального состояния: индекс HAQ снизился в среднем с $1,47 \pm 0,65$ до $0,64 \pm 0,52$ балла ($p < 0,001$). Популяционные показатели функционального состояния ($HAQ \leq 0,5$) к 4-й неделе терапии были у 15,2%, к 12-й неделе – у 27,8%, к 18-й неделе – у 29,9%, к 24-й неделе – у 48,9% пациентов. Уменьшение уровня усталости (в среднем с $6,25 \pm 7,04$ до $1,81 \pm 1,71$ см по ВАШ; $p < 0,001$) сопровождалось снижением счета тревоги (в среднем с $7,47 \pm 4,03$ до $2,36 \pm 2,72$; $p < 0,001$) и депрессии (с $7,77 \pm 3,84$ до $2,50 \pm 2,56$; $p < 0,001$) по HADS, улучшением сна. В начале исследования нарушения сна были выявлены у 87% больных и варьировали от выраженных нарушений до полного отсутствия сна; к 24-й неделе нарушения сна отсутствовали у 70,8%, небольшие нарушения оставались у 29,2% пациентов (табл. 2; рис. 2).

Индекс КЖ EQ-5D быстро повышался – в среднем с $0,34 \pm 0,29$ до $0,78 \pm 0,23$ ($p < 0,001$) при популяционной норме 1,0 – за счет уменьшения трудностей при ходьбе и уходе за собой, улучшения в привычной повседневной деятельности, уменьшения боли, симптомов тревоги и депрессии. Показатели КЖ, близкие к средним значениям (индекс EQ-5D $\geq 0,52$), после 4, 12, 18 и 24 недель лечения были зарегистрированы у 88,8%, 94,4%, 95,3% и 97,2% больных соответственно. Популяционные показатели КЖ к 24-й неделе исследования имели 45% больных.

Вопрос о назначении ГК при инициации терапии МТ остается спорным. 26,1% больных в исследовании получали небольшие дозы ГК еще до назначения пк МТ – в среднем 5,0 мг/сут. Пациентам, не получавшим ГК до начала

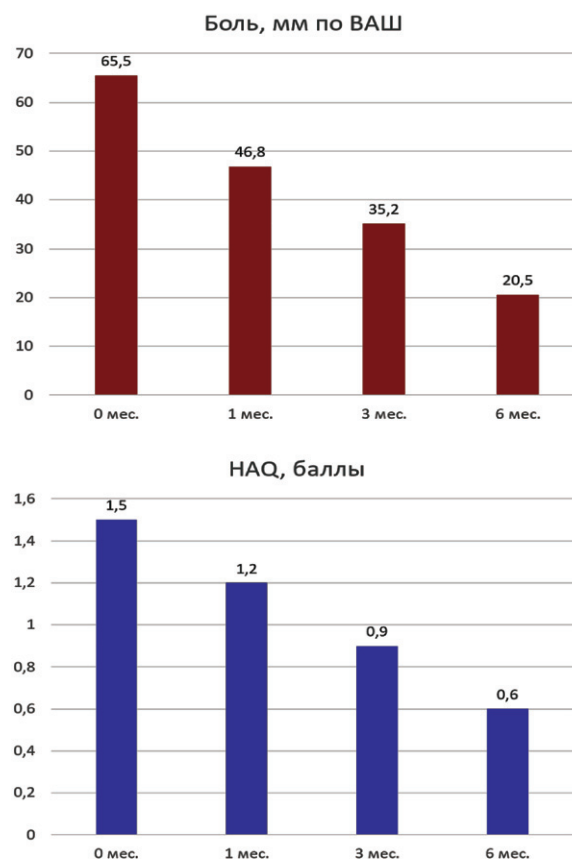


Рис. 2. Динамика боли и функционального состояния больных ревматоидным артритом: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HAQ – Health Assessment Questionnaire (для HAQ популяционная норма $\leq 0,5$)

исследования, несмотря на высокую активность заболевания, эти препараты не назначались. Через 4 недели терапии ГК продолжали 25% больных, доза ГК была снижена в среднем на $2,5 \text{ мг/сут.}$ Через 12 недель ГК получали 16,7%, а через 24 недели — 8,9% пациентов (средняя суточная доза — $0,31 \pm 1,25 \text{ мг/сут.}$). Полностью ГК были отменены у 2/3 больных. Пациенты, не получавшие ГК, к 24-й неделе терапии пк МТ имели более низкие значения всех индексов активности, чем те, кто их принимал. DAS-28 составлял в среднем $2,7 \pm 0,1$ и $3,4 \pm 0,2$, CDAI — $6,0 \pm 0,3$ и $10,2 \pm 0,1$, SDAI — $6,4 \pm 0,2$ и $10,9 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,05$). Пациенты, получавшие и не получавшие ГК, имели одинаковое число НР ($p > 0,05$), однако число инфекций у больных, получающих ГК, было статистически значимо выше (9,5% и 0% соответственно; $p = 0,009$).

Необходимость в приеме НПВП в начале исследования была у 93,2% больных, в среднем 21,1 день в месяц. Уже через 4 недели среднее число дней приема препаратов уменьшилось до 13,1 у 84,8% больных; через 12 недель НПВП принимали 77,2% больных, в среднем 7,7 дня; через 24 недели — 54,4% пациентов, в среднем 3,8 дня в месяц. НПВП не увеличивали токсичность пк МТ, поскольку ни один из больных не получал ацетилсалициловую кислоту, которая способна снижать клиренс МТ на 26–42%.

При быстрой эскалации дозы пк МТ до $22,5 \text{ мг/нед.}$ в течение 4 недель тошнота имела место у 27,2% больных, сохранялась до 24-й недели терапии, но не потребовала отмены пк МТ. Рвота и диарея были у 2 пациенток, к концу исследования эти проявления исчезли самостоятельно; диспепсия оставалась у 7,6% больных. У 2 пациентов во время лечения пк МТ отмечались инфекции дыхательных путей; у 3 на 4-й и 12-й неделях отмечались анемия и тромбоцитопения, которые купировались самостоятельно к 18-й неделе терапии. У 1 пациента через 12 недель появилась кожная сыпь. Ни у одного больного не было выявлено повышения уровня трансаминаз. Тяжелых НР, потребовавших отмены пк МТ, не было, что позволило продолжить лечение пк МТ в дозе $22,5 \text{ мг/нед.}$ к 24-й неделе в 92,2% случаев. После 4 недель доза пк МТ была увеличена до 25 мг/нед. у 28,3% больных, не достигших 50%-го улучшения по критериям ACR при хорошей переносимости препарата. 6,5% больных уменьшили дозу до 20 мг/нед. из-за НР со стороны ЖКТ.

Обсуждение

РА — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся болью, воспалением и развитием эрозивных изменений суставов [17]. РА оказывает неблагоприятное и долгосрочное воздействие на физическое и психологическое благополучие пациентов, снижая их КЖ [18]. Основной терапевтической целью при РА является достижение устойчивой клинической ремиссии или низкой активности заболевания. Эти результаты могут быть достигнуты при использовании базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь МТ, применение которого остается основным компонентом первой линии стратегии лечения РА.

Большинство больных при постановке диагноза РА начинают лечение с перорального приема МТ, а оптимальная доза у каждого пациента варьирует из-за различной тяжести заболевания и фармакокинетической

вариабельности МТ [19], что подтверждается и данными настоящего исследования.

В целях минимизации острой и хронической токсичности, связанной с МТ, были предложены новые терапевтические стратегии с использованием различных дозировок и путей введения МТ (перорально, подкожно) [7, 8, 20]. При этом сохраняется значительная гетерогенность в назначении доз и схем приема МТ для терапии РА; сроки эскалации дозы препарата сформулированы недостаточно четко. В настоящее время можно считать доказанным, что пк МТ существенно превосходит пероральные формы по биодоступности и фармакокинетическим параметрам при назначении в дозе $> 15 \text{ мг/нед.}$, особенно у пациентов с высокой активностью заболевания. Рекомендации EULAR [1] свидетельствуют о возможности более быстрого повышения дозы МТ на $2,5 \text{ мг}$ один раз в неделю. В настоящем исследовании у больных РА с высокой активностью заболевания терапия начиналась с подкожного введения МТ в дозе 15 мг/нед. с быстрой эскалацией дозы на $2,5 \text{ мг}$ каждую неделю до $22,5 \text{ мг/нед.}$ в течение первого месяца терапии.

Анализ эффективности и безопасности терапии пк МТ проведен у 105 больных в возрасте от 40 до 60 лет с высокой активностью РА, имеющих различную длительность заболевания, внесуставные проявления и коморбидную патологию. Высокая активность заболевания была зарегистрирована по всем индексам активности (DAS-28, CDAI, SDAI, RAPID-3) и обусловлена большим числом болезненных и припухших суставов, выраженной болью и повышением лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, СРБ).

Отмечались также высокие значения функционального индекса HAQ, снижение индекса КЖ EQ-5D, выраженная усталость, субклинические проявления тревоги и депрессии по HADS. У большинства больных были выявлены нарушения сна.

До назначения пк МТ 43,5% больных получали пероральный МТ и 26,1% — ГК не более 10 мг/сут. Почти у всех пациентов (93,2%) была необходимость в постоянном приеме НПВП.

После быстрой эскалации дозы пк МТ до $22,5 \text{ мг/нед.}$ в течение первого месяца терапии на всех этапах исследования (через 4–12–18–24 недели) отмечалось быстрое снижение всех стандартных индексов активности. Число больных с высокой активностью заболевания по DAS-28 к 4-й неделе терапии снизилось в 2 раза (до 46,2%), через 12 недель — до 13,3%, а к 24-й неделе высокая активность сохранялась лишь у 4,4% пациентов.

Согласно международным и российским рекомендациям по ведению больных РА, адекватная оценка эффективности и переносимости терапии возможна через 12 недель после ее начала. К 12-й неделе 17,8% больных достигли целей терапии: 5,6% имели низкую активность заболевания и 12,2% — клинико-лабораторную ремиссию; к концу исследования (24 недели) низкая активность или ремиссия были у 54,5% пациентов (27,8% и 36,7% соответственно). Следует отметить, что пациенты оценивали частоту достижения целей терапии даже выше, чем врачи (61,1% и 54,5% соответственно).

Таким образом, пк МТ (Метортрит) в дозе 15 мг/нед. и быстрая эскалация дозы на $2,5 \text{ мг/нед.}$ позволили достаточно быстро достичь целей терапии (низкой активности заболевания или ремиссии) у пациентов с высокой активностью РА.

Следует отметить, что на фоне лечения отмечалось быстрое снижение интенсивности боли, которое способствовало улучшению функционального состояния больных. Популяционный его уровень ($HAQ \leq 0,5$) к 24-й неделе достигнут почти у половины пациентов. Уменьшение усталости сопровождалось снижением уровня тревоги и депрессии от субклинической до полной нормализации состояния, значительным улучшением сна.

Индекс КЖ EQ-5D быстро повышался от очень низких значений до $0,78 \pm 0,23$ в среднем (при популяционной норме 1,0) за счет уменьшения трудностей при ходьбе и уходе за собой, улучшения в привычной повседневной деятельности, уменьшения боли, симптомов тревоги и депрессии.

Таким образом, тактика применения пк МТ с быстрой эскалацией дозы позволяет быстро уменьшить боль, симптомы усталости, тревоги и депрессии, улучшить функциональное состояние и КЖ больных, что в целом существенно улучшает приверженность пациентов терапии.

ГК до сих пор являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами и потенциально обладают способностью подавлять большинство механизмов, лежащих в основе ревматоидного воспаления [21, 22]. Место ГК в лечении РА широко обсуждается ревматологическим сообществом уже более 50 лет и до сих пор, несмотря на доказанную клиническую эффективность, замедление рентгенологического прогрессирования, вопрос о назначении небольших доз ГК при инициации терапии МТ остается спорным [23]. Клинические рекомендации по лечению РА указывают на необходимость ограничения использования ГК в связи с высоким риском осложнений на фоне приема этих препаратов. Российские и международные рекомендации по лечению РА четко обозначают целесообразность отмены ГК через 3–6 мес. после их назначения в качестве «переходной» (bridging) терапии, а также возможность использования этих препаратов для поддерживающего лечения лишь в дозе не более 7,5 мг в эквиваленте преднизолона. В нашей когорте 26,1% больных получали небольшие дозы ГК еще до назначения пк МТ, в среднем 5,0 мг/сут. Пациентам, не получавшим ГК до начала исследования, несмотря на высокую активность заболевания, гормональные препараты не назначались. Через 4 недели ГК получали 25% больных, доза ГК была снижена в среднем на 2,5 мг/сут. Через 12 недель ГК принимали 16,7%, а к 24-й неделе — 8,9% пациентов (средняя доза $0,31 \pm 1,25$ мг/сут.). Полностью ГК были отменены у 2/3 больных. Пациенты, не получавшие ГК, к 24-й неделе терапии МТ имели более низкую активность заболевания по всем стандартным индексам.

Пациенты, получавшие и не получавшие ГК, имели одинаковое число НР ($p > 0,05$), однако частота инфекций у больных, получающих ГК, была статистически значимо выше (9,5% и 0% соответственно; $p = 0,009$).

В целом профиль безопасности пк МТ был приемлемым. Известно, что у каждого третьего пациента в течение

6 месяцев терапии МТ развиваются какие-либо НР. Наиболее частыми НР являются изменения ЖКТ [24]. При быстрой эскалации дозы пк МТ в нашем исследовании через 4 недели тошнота появилась у 27,2% больных, несмотря на сопутствующую терапию фолиевой кислотой, и сохранялась до 24-й недели терапии, но не потребовала отмены препарата. У единичных пациентов отмечались инфекции дыхательных путей, которые купировались самостоятельно. Ни у одного пациента не было повышения уровня трансаминаз. Тяжелых НР, потребовавших отмены пк МТ, не было, что позволило продолжить прием препарата у 92,2% больных в течение 24 недель. Эти данные сопоставимы с оценкой токсичности пк МТ во многих международных исследованиях [25–27]. Настоящая работа предоставляет доказательства в поддержку оптимизации лечения пк МТ (Метортрит, S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния) больных РА с высокой активностью заболевания с точки зрения первоначальной дозы и быстроты ее эскалации, а также безопасности терапии.

Заключение

- При высокой активности РА целесообразно начинать терапию МТ с подкожного его введения в дозе 15 мг/нед.
- Можно проводить быструю эскалацию дозы пк МТ (Метортрит) на 2,5 мг еженедельно до 22,5 мг/нед., что позволяет достичь целей терапии к 3-му месяцу у 17,8%, а к 6-му месяцу — у 54,5% больных, быстро улучшить КЖ больных и снизить уровень боли.
- Тактика быстрой эскалации дозы пк МТ позволяет уменьшить дозу или полностью отменить ГК к 3-му месяцу терапии, в 7 раз снизить потребность в применении НПВП.
- Быстрая эскалация дозы МТ не сопровождалась существенным ухудшением переносимости терапии.
- Раннее назначение пк МТ у больных с высокой активностью заболевания может рассматриваться в качестве основы эффективной стратегии лечения РА и в большинстве случаев сокращает потребность в применении ГК, НПВП и назначении ГИБП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. 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

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, 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

2. 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 Rheumatol*. 2021;73(7):1108–1123. doi: 10.1002/art.41752

3. 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
4. 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
5. Rubio-Romero E, Díaz-Torné C, Moreno-Martínez M, De-Luz J. Methotrexate treatment strategies for rheumatoid arthritis: A scoping review on doses and administration routes. *BMC Rheumatology*. 2024;8(1):11. doi: 10.1186/s41927-024-00381-y
6. Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, Burgers LE, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Disease-modifying anti-rheumatic 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
7. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53:421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
8. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Олюнин ЮА, Муравьев ЮВ, Баранов АА, Зонина ЕВ, и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):435-449. [Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YA, Muravyev YV, Baranov AA, Zonova EV, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):435-449 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-435-449
9. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):656-662. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.004
10. 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
11. Vermeer E, Hebing RCF, van de Meeberg MM, Lin M, de Meij TGG, Struys EA, et al. Oral versus subcutaneous methotrexate in immune-mediated inflammatory disorders: An update of the current literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(12):276-284. doi: 10.1007/s11926-023-01116-7
12. Tamai H, Ikeda K, Miyamoto T, Taguchi H, Kuo CF, Shin K, et al.; MIRACLE Study Group. Association of methotrexate polyglutamates concentration with methotrexate efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis treated with predefined dose: Results from the MIRACLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):41-48. doi: 10.1136/ard-2024-226350
13. Tan JM, Upton RN, Foster DJR, Proudman SM, Dhir V, Wiese MD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation of methotrexate dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(11):2763-2780. doi: 10.1111/bcp.16158
14. Hebing R, Mahmoud S, Lin M, Muller I, Heil S, Lems W, et al. Erythrocyte methotrexate polyglutamates are substantially higher after subcutaneous methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients in the first months of treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/erythrocyte-methotrexate-polyglutamates-are-substantially-higher-after-subcutaneous-methotrexate-treatment-in-rheumatoid-arthritis-patients-in-the-first-months-of-treatment/> (Accessed: 27th December 2024).
15. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5s):51-63. [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(5s):51-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-51-63
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
17. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103
18. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:34. doi: 10.1186/s41927-019-0080-9
19. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewé RBM. Meta-regression of a dose-response relationship of methotrexate in mono- and combination therapy in disease-modifying antirheumatic drug-naïve early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1473-1483. doi: 10.1002/acr.23164
20. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: Optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427-435. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
21. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6(1):e000536. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000536
22. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, van der Heijde D, Caporali R, Edwards CJ, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: A systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94. doi: 10.1136/ard-2022-223358
23. Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, Gotelli E, Salvato M, Gunkl-Tóth L, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103437. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103437
24. Syed HM, Tausif A, Malab B, Farah I, Talha D. Safety profile of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Cureus*. 2022;20:14(7):e27047. doi: 10.7759/cureus.27047
25. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al.; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
26. 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. *Sem Arthritis Rheum*. 2015;45(2):156-162. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
27. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016;33(3):369-378. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>

Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Зонова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Иванова Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>

Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

Сальникова Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>

Шахраманова Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9670-084X>

Шмидт Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

Якупова С.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>

Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>