

Метотрексат в лечении ревматоидного артрита и псориатического артрита

А. М. Лила, Н. В. Чичасова

Резюме. В статье приводятся данные о месте метотрексата в соответствии с международными и национальными рекомендациями 2019–2020 гг. в ведении больных ревматоидным и псориатическим артритом. Приведены данные о распространенности данных заболеваний, об эффективности и переносимости метотрексата по данным рандомизированных контролируемых и когортных исследований. Обсуждаются преимущества подкожной формы метотрексата в отношении эффективности и переносимости как при ревматоидном, так и при псориатическом артрите. Представлены данные по переносимости подкожной формы метотрексата различных производителей.

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о необходимости раннего назначения метотрексата больным ревматоидным артритом и больным с поражением периферических суставов при псориатическом артрите.

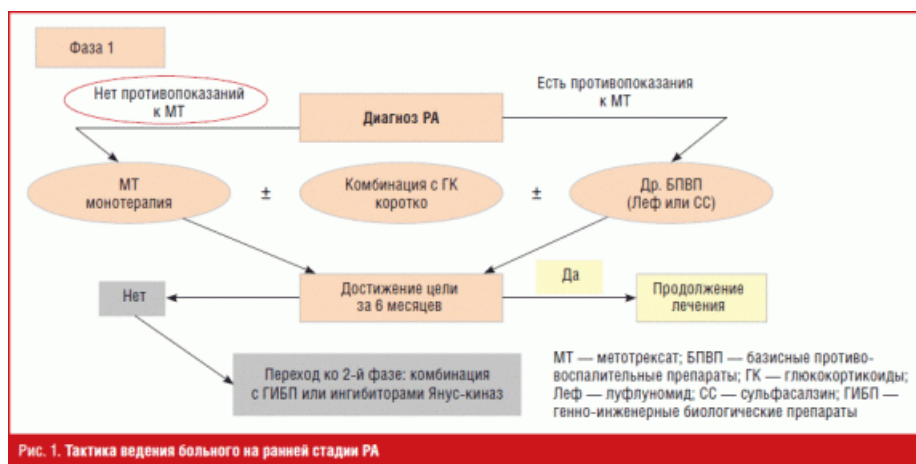
Многочисленные исследования подтверждают эффективность метотрексата при ревматоидном артрите в отношении симптомов болезни, как суставных, так и не суставных, структурных повреждений (замедление рентгенологического прогрессирования), что сопровождается улучшением функциональных способностей больного. При псориатическом артрите метотрексат способен уменьшить активность артритов, энтезитов, уменьшить кожные проявления, улучшить функциональное состояние больного. Лечение метотрексатом при достижении клинического эффекта сопровождается уменьшением кардиоваскулярных осложнений при воспалительном поражении суставов.

Ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА) являются одними из наиболее частых ревматических заболеваний, протекающих с поражением синовиальных суставов, а ПсА еще и с частым вовлечением в патологический процесс суставов позвоночника, энтезисов (мест прикрепления сухожильно-связочного аппарата сустава к кости). Распространенность РА среди взрослого населения колеблется от 0,5% до 1% и ПсА — от 0,05% до 1,2% [1, 2]. По данным Российского эпидемиологического исследования (проскринировано 76 162 человека, из них 4894 человека были осмотрены ревматологом) распространенность РА в РФ составила 0,6% и ПсА — 0,37% [3]. Объединяет эти два заболевания развитие периферического артрита, что и позволяет обсуждать медикаментозную терапию РА и данного субтипа ПсА в одной статье. При этом надо отметить, что ведение больных и вопросы безопасности фармакотерапии при РА и ПсА различаются в первую очередь из-за различий в структуре и частоте коморбидных состояний. При РА спектр коморбидности соответствует таковой в популяции, так что чаще всего имеют место кардиоваскулярные (КВ) заболевания (ИБС, артериальная гипертензия) и сахарный диабет (СД) преимущественно 2 типа, хотя риск развития КВ-заболеваний при РА выше, чем в популяции [4, 5]. При ПсА частота КВ-заболеваний высока, СД 1 типа, метаболический синдром и ожирение по многочисленным сообщениям встречаются чаще, чем в популяции, относительный риск развития СД 2 типа составляет 2,18 (95% доверительный интервал 1,36–3,50) [6–8]. Пациенты с ПсА имеют больший индекс массы тела (ИМТ), чем больные РА, и больше, чем в популяции [9], часто выявляется дислипидемия [10].

Метотрексат в лечении РА

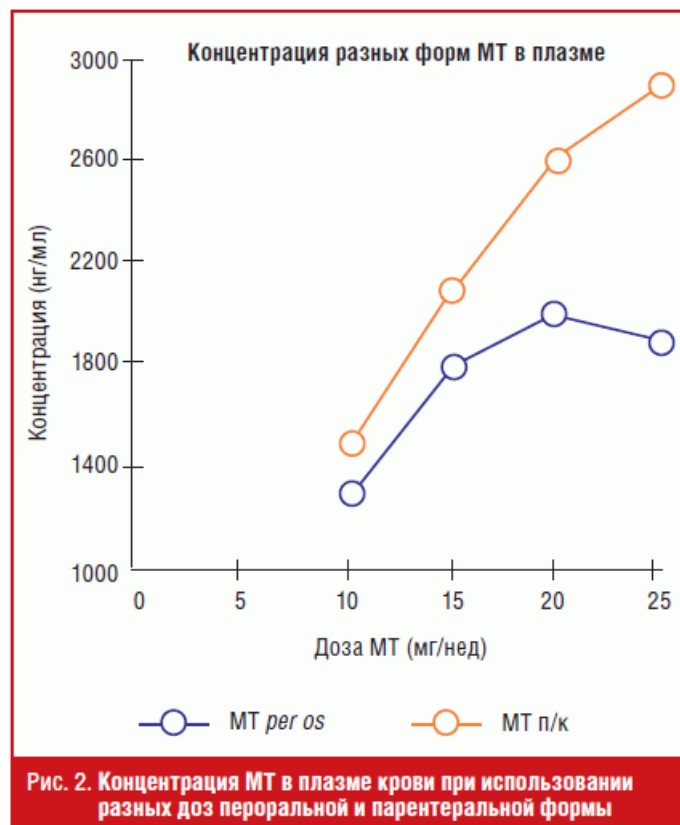
Основные принципы лечения РА хорошо известны клиницистам. В соответствии с разработанной в настоящее время стратегией лечения РА [11] основной целью является достижение ремиссии (или низкой активности заболевания) у всех больных. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями терапия синтетическими классическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) должна начинаться сразу после установления диагноза (желательно в первые 3–6 месяцев от дебюта РА) [1, 12]. По данным анализа 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивалась частота развития эффекта у 1435 больных (886 получали различные БПВП и 549 — плацебо) при различной длительности РА (с учетом пола, возраста, клинических и лабораторных параметров активности болезни), по мере увеличения длительности болезни частота развития эффекта БПВП снижалась с 52% (начало терапии в 1-й год болезни) до 35% (длительность РА > 10 лет) больных, ответивших на терапию [13].

«Якорным» препаратом из группы БПВП в лечении РА с конца прошлого столетия является метотрексат (МТ), поскольку он эффективен у большинства больных РА, обладает хорошей переносимостью доз, используемых в ревматологии при ограниченных противопоказаниях (острая инфекция, алкоголизм, беременность) (рис. 1) [14, 15]. МТ при РА может применяться в виде монотерапии, в комбинации с другими синтетическими (классическими и таргетными) БПВП или с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В виде монотерапии (с или без глюкокортикоидов) МТ эффективен в первой линии фармакотерапии с уменьшением активности РА до низкой у 70% больных [16].

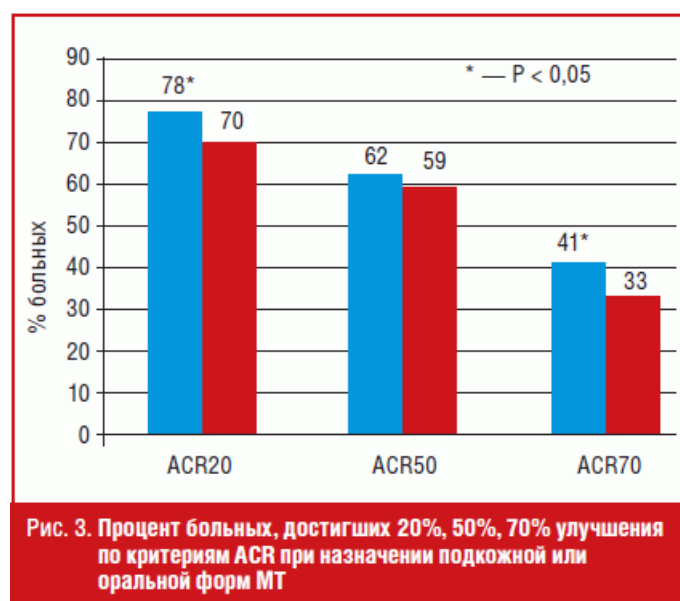


Перед назначением МТ следует оценить факторы риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР): прием алкоголя, ожирение, нарушение функции печени, почек; исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность, маркеры вирусных инфекций — ВИЧ, гепатиты В/С), провести рентгенографию органов грудной клетки. Оптимальными терапевтическими дозами при лечении хронических воспалительных артритов считаются от 10–15 до 25–30 мг/неделю [17]. С учетом антифолатного действия МТ показана комбинация его с фолиевой кислотой в дозе 1–2 мг в те дни, когда МТ не принимается, что позволяет уменьшить частоту НЛР [18]. Начинают лечение с дозы 10–15 мг/неделю с увеличением ее на 2,5–5,0 мг каждые 2–4 недели с ориентацией на эффективность и переносимость [1]. В отечественных рекомендациях указано, что при наличии у больного РА высокой активности (т. е. те больные, которым показано использование дозы МТ ≥ 15 мг/неделю) рекомендуется начинать лечение с подкожной формы МТ. Известно, что биодоступность подкожной формы МТ выше, чем пероральной, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [19]. В табл. приведено соотношение доз таблетированного МТ и МТ для подкожного введения. Кроме того, концентрация МТ в сыворотке при приеме его *per os* нарастает только до недельной дозы 15 мг, а дальнейшее увеличение дозы не приводит к значимому нарастанию концентрации препарата в сыворотке крови (рис. 2) [20]. Объясняется это особенностями фармакодинамики различных форм МТ. При назначении МТ перорально препарат абсорбируется в проксимальном отделе тощей кишки при посредстве транспортера (PCFT/SLC46A1), что редуцирует фолаты и МТ [21]. Биодоступность орального МТ относительно высока, но варьирует в широких пределах у пациентов и снижается при увеличении дозы, выходя на плато при дозе 15 мг/неделю за счет сатурации интестинального транспорта [19, 20, 22]. При этом концентрация в плазме МТ при подкожном введении продолжает нарастать и при увеличении дозы выше 15 мг/неделю [19].

Таблица Соотношение доз таблетированного МТ и МТ для подкожного введения		
Доза МТ <i>per os</i> , мг	Эквивалентная доза МТ при подкожном введении, мг, 95% ДИ	Рекомендованная доза МТ для подкожного введения, мг
10	8,3 [8,8–7,9]	10
15	13,2 [14,0–12,4]	15
20	15,3 [16,5–14,2]	15
25	17,7 [19,5–16,1]	20
Примечание. ДИ — доверительный интервал.		



Результаты многих исследований показали большую эффективность подкожного введения MT по сравнению с таблетированной формой в равных дозах и возможность достоверного увеличения эффекта в тех случаях, когда оральный препарат был неэффективен или недостаточно эффективен (рис. 3) [23–26]. Подкожная форма MT лучше переносится, чем оральная. При появлении НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или печени показан перевод больного на подкожное введение, что позволяет уменьшить нежелательные проявления или купировать их, а это сопряжено с сохранением (нарастанием) эффекта, увеличивает выживаемость терапии и позволяет избежать или отсрочить назначение дорогостоящей терапии ГИБП [27, 28]. Данные исследования MENTOR (Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA) оценили эффект перевода больных с орального на подкожный MT в краткосрочный, средний и долговременный (до 5 лет наблюдения) периоды из-за непереносимости (43,9% больных) или из-за неэффективности (50,5% больных) в когорте из 196 пациентов с длительно текущим РА [29]. Смена формы MT привела и к увеличению выживаемости терапии (83% больных продолжили лечение в течение 1 года, 75% — в течение 2 лет и 47% — в течение 5 лет) с минимальной потребностью в терапии ГИБП (10% больных). Метаанализ подтвердил преимущества подкожного MT перед оральной формой в отношении и эффективности, и переносимости [30]



Особенно эффективно назначение подкожного MT при раннем РА. Это показано на примере когорты St. Gallen [31] — 70 больным терапия подкожным MT была инициирована без использования оральной формы. Через 1,8 года 53% больным не потребовалось присоединение ГИБП, а 47% больным ГИБП были присоединены через 387 ± 404 дня. Частота достижения низкой активности или ремиссии РА была несколько меньше в группе

комбинированной терапии МТ + ГИБП, чем в группе, получавшей только МТ (низкая активность у 78,8% vs 81,1%; ремиссия — 69,7% vs 75,7%).

По нашим данным, назначение подкожного МТ (без использования оральной формы и без комбинации с глюкокортикоидами) 67 больным РА с исходно высокой и умеренной активностью болезни в первые полгода заболевания позволяет во всех случаях в течение 6–12 месяцев достичь ремиссии (в ряде случаев безлекарственной) или минимальной активности заболевания, предотвратить разрушение суставов, сохранить функциональные способности больного при отмене из-за непереносимости (flu-синдром) у 2 больных (3%) [32].

Такие же данные получены сотрудниками Научно-исследовательского института ревматологии им. В. А. Насоновой [33] в исследовании РЕМАРКА: 191 больному была назначена подкожная форма МТ (без использования оральной формы) в начальной дозе 15 мг/неделю с эскалацией дозы до переносимой за 4–8 недель, что позволило добиться ремиссии у 54,1% больных за первый год лечения без применения глюкокортикоидов (ГК) и ГИБП.

Интересны данные Клиники раннего артрита (г. Лейден, Нидерланды) [34]: безлекарственной ремиссии удалось достичь у 155 из 1007 пациентов с РА (15,4%), диагноз которым был установлен с 1993 по 2011 г. За последние годы изменились тактика и стратегия лечения больных РА. Авторы установили, что стратегия ведения больных достоверно ассоциируется с достижением ремиссии ($p < 0,001$). Шанс достижения ремиссии (HR) при проведении регрессионного анализа увеличился с 1,13 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,48–2,64) среди больных, начавших лечиться в период 1996–1998 гг., до 2,39 (95% ДИ 1,07–5,32) у пациентов, получавших МТ с ранней стадии в период 1999–2004 гг., и еще более возрос — до 3,72 (95% ДИ 1,60–8,62) при раннем назначении МТ и использовании стратегии контролируемого лечения с ориентацией на величину индекса активности болезни DAS28 $< 1,6$ (2005–2011 гг.). Такая стратегия подразумевает постоянную интенсификацию терапии для поддержания цели лечения. Однако при проведении сравнительного анализа частоты достижения безлекарственной ремиссии [35] в группах 155 больных с интенсивной терапией (МТ в комбинации с высокими дозами преднизолона — 60 мг/с в дебюте лечения, возможное присоединение ГИБП через 4 месяца) и 124 больных с терапией в рамках стратегии «Treat to target» [11] было показано отсутствие различий (35% vs 29% соответственно). При этом частота обострений (больные прослежены в течение 7,8 года) была выше в группе интенсивной терапии (20% vs 8%), что может объясняться необходимостью снижения дозы преднизолона, перерывами в терапии ГИБП при достижении ремиссии. Авторы пришли к заключению, что интенсивная терапия не имеет преимуществ перед ранним назначением МТ и контролируемым ведением больных.

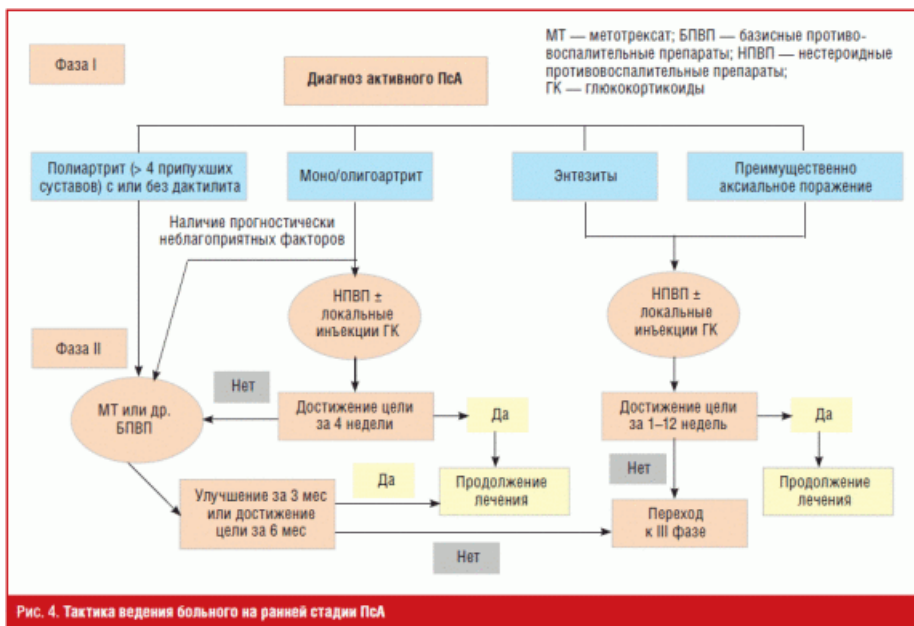
Многолетний опыт применения МТ в лечении больных РА свидетельствует о его хорошей переносимости при длительном использовании [36]. Наиболее часто на фоне МТ отмечаются НЛР со стороны ЖКТ, печени и инфекции. Как правило, НЛР со стороны ЖКТ не тяжелые (гастралгии, нарушения стула, диспепсия), применение фолиевой кислоты позволяет существенно уменьшить их частоту, также как и перевод больного с оральной формы препарата на подкожную. Повышение концентрации трансаминаз отмечается в среднем у каждого 5-го пациента, получающего МТ, но увеличение их уровней более чем в 2 раза регистрируется всего у 1–2% больных [37].

В ранние сроки лечения МТ (через 3–4 недели от начала применения) может развиваться пневмонит, клинически проявляющийся появлением сухого кашля, одышкой, гипоксемией. Это НЛР рассматривается как идиосинкразия, требует отмены МТ и назначения преднизолона (15–20 мг/сутки) до купирования симптомов [38, 39]. Другие нежелательные легочные реакции связаны преимущественно с развитием респираторных инфекций и пневмонии, что требует только перерыва в приеме МТ до купирования инфекции. По данным метаанализа [40] на фоне МТ отмечается минимальное увеличение риска всех легочных НЛР — 1,1 (95% ДИ 1,02–1,19). Кроме того, имеются данные об эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП в отношении поражения легких, связанного с РА [41, 42], одного из самых частых внесуставных проявлений РА. Таким образом, риск развития НЛР на фоне лечения МТ, в первую очередь таких потенциально тяжелых, приводящих к необходимости прервать лечение МТ, как легочные и печеночные, представляется существенно преувеличенным, что должно послужить предостережением против необоснованной отмены МТ при РА [43].

Метотрексат в лечении ПсА

При ПсА, как и при РА, раннее назначение терапии и контроль за достаточностью эффекта на этапах лечения способствует лучшему клинко-функциональному и рентгенологическому исходам болезни, о чем свидетельствуют данные зарубежных наблюдательных когортных исследований [44–46]. Целью лечения ПсА, как и при РА, является достижение ремиссии или низкой активности болезни [47]. В соответствии с международными (Европейская противоревматическая лига — European League Against Rheumatism, EULAR, Международная лига ревматологических ассоциаций — League of Associations for Rheumatology, ILAR, и группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита — GRAPPA) и национальными рекомендациями [47–50] терапия больных ПсА зависит от субтипа болезни (рис. 4). При наличии периферического артрита показано как можно более раннее назначение БПВП, предпочтительно назначение МТ, особенно при наличии кожных поражений. При моно-/олигоартрите и наличии прогностически неблагоприятных факторов, таких как появление структурных повреждений, высокий уровень СОЭ/СРБ, развитие дактилита или поражения ногтей, также показан старт

терапии МТ. При отсутствии прогностически неблагоприятных факторов при данном субтипе ПсА назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и при необходимости — внутрисуставное введение ГК, достижение цели лечения оценивают через 4 недели. Если цель в эти сроки не достигнута, также рекомендуется начало терапии МТ (или другими БПВП при невозможности назначить МТ). При аксиальной форме поражения БПВП не показаны, лечение начинают с НПВП ± внутрисуставное введение ГК с оценкой достижения цели за 4–12 недель.



МТ уменьшает активность артрита при ПсА. При оценке выраженности синовита по данным повторных биопсий синовиальной оболочки, взятых до назначения МТ и через 6–18 месяцев, было показано, что назначение МТ приводило к уменьшению пролиферации кроющего слоя, редукции инфильтрации подкровного слоя лимфоцитами (CD3, CD4, CD8, CD68), редукции поликлональных CD4+ Т-клеток, некоторому уменьшению олигоклональных CD8 Т-клеток [51, 52]. У этих пациентов отмечалось и клинически достоверное уменьшение суставного индекса, числа припухших суставов, а также индекса активности болезни (DAS).

Данные об использовании МТ при ПсА немногочисленны, включают небольшие или неубедительные [53] исследования, а также ограниченное количество наблюдательных исследований. Так, при сравнении эффекта МТ у больных ПсА ($n = 430$) и РА ($n = 1218$) в течение двухлетнего наблюдения авторы не отметили различий в эффективности МТ при этих нозологиях: через 6 месяцев отмечено и при ПсА, и при РА уменьшение выраженности большинства параметров активности заболевания, а выживаемость терапии через 2 года составила 65% и 66% соответственно [54].

Внедрение принципов строгого контроля лечения [55] и принципов стратегии «Лечение до достижения цели» [56] позволяет улучшить эффект терапии и функциональный исход ПсА. Отечественные авторы [57] опубликовали данные о 40 больных с ранним ПсА, включенных в исследование РЕМАРКА. Всем пациентам назначали монотерапию подкожной формой МТ по 10 мг/неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 недели до 20–25 мг/неделю. Оценивали количество больных, достигших низкой активности болезни (НАБ), ремиссии по DAS или DAS28 и минимальной активности болезни (МАБ). Критерии МАБ [58] оценивают различные области поражения (суставы, кожу, энтезисы) и учитывают мнение пациента о боли в суставах, активности болезни и функциональных возможностях, они в последние годы предложены как цель терапии при ПсА. При отсутствии НАБ или ремиссии по DAS28/DAS, а также МАБ через 3–6 месяцев пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг/неделю и ГИБП — адалимумабом по 40 мг 1 раз в 2 недели или устекинумабом 45 мг по схеме. Общая длительность терапии составила 12 мес. Достичь цели лечения на фоне монотерапии МТ удалось у 45% больных (n = 18), причем у 13 из 18 (72%) больных отсутствовало и рентгенологическое прогрессирование, в группе комбинированной терапии МТ с ГИБП отсутствие рентгенологического прогрессирования зарегистрировано у 16 из 21 больного (76%).

Количество РКИ, оценивающих эффективность монотерапии МТ при ПсА, ограничено, и они выполнены преимущественно в сравнении с ГИБП. Основываясь на данных исследования SEAM-PsA [59], в котором отмечается одинаковый эффект монотерапии МТ, монотерапии этанерцептом и даже комбинации МТ с этанерцептом в отношении уменьшения числа вовлеченных в процесс суставов, кожного поражения, энтезитов, дактилита и улучшения физической функции, эксперты EULAR сформулировали рекомендацию о необходимости быстрого назначения БПВП на ранней стадии ПсА, предпочтительнее МТ при имеющемся поражении кожи [47].

Наличие выраженной коморбидности при ПсА (кардиоваскулярные болезни, метаболический синдром и др.) затрудняет ведение больных. К сожалению, оценка переносимости МТ при ПсА отражена в единичных

исследованиях. Описывается при использовании МТ в диапазоне доз 5–25 мг/неделю нередкое развитие таких НЛР, как головная боль, тошнота, рвота, гастралгии, стоматит, протекающих, как правило, в нетяжелой форме. Редко развиваются серьезные НЛР (гепатотоксичность, инфекции, фиброз легких). Сочетание приема МТ с фолиевой кислотой, как указывалось выше, уменьшает гепатотоксичность и НЛР со стороны ЖКТ. Даже применение МТ в оральной форме по данным РКИ [53] привело к отмене из-за НЛР за 12 месяцев препарата всего у 4,5% больных ПсА. По данным регистра CORRONA (США) повышение концентрации АЛТ/АСТ зарегистрировано у 14–35% больных РА и ПсА (при ПсА чаще более чем в 2,5 раза), но повышение более 2 норм отмечено только в 1–2% случаев [60]. Применение же подкожной формы, как известно, улучшает переносимость терапии, что, учитывая и большую биодоступность подкожной формы МТ, определяет целесообразность ее использования и при ПсА. По данным систематического обзора Cochrane Database of Systematic Reviews [61] в исследованиях, где терапия МТ сравнивалась с плацебо (прием НПВП) в течение 6 месяцев, относительный риск (OR) развития серьезных НЛР практически не отличался от плацебо (OR = 0,26; 95% ДИ 0,02–2,26), частота отмен из-за НЛР составила на фоне терапии МТ 6,4%, на фоне плацебо — 6%.

Следует указать, что системное применение МТ ассоциируется с достоверным снижением риска КВ-заболеваний как при РА, так и ПсА [62, 63], и при РА ассоциируется с 70% снижением смертности от КВ-причин (при ПсА этот аспект недостаточно изучен).

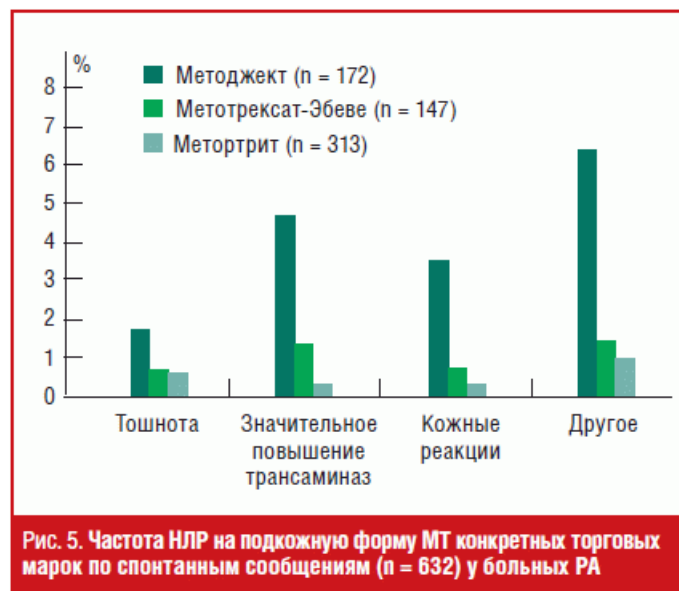
Заключение

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о необходимости раннего назначения МТ больным РА и пациентам с поражением периферических суставов при ПсА.

Многочисленные исследования подтверждают эффективность МТ при РА в отношении симптомов болезни, как суставных, так и не суставных [64], структурных повреждений (замедление рентгенологического прогрессирования) [65], что сопровождается улучшением функциональных способностей больного [64]. При ПсА МТ способен уменьшить активность артритов, энтезитов, кожные проявления, улучшить функциональное состояние больного [47, 57]. Лечение МТ при достижении клинического эффекта сопровождается уменьшением КВ-осложнений при воспалительном поражении суставов [62, 63].

Применение подкожной формы МТ позволяет увеличить эффективность терапии и отсрочить назначение дорогостоящей терапии ГИБП: в масштабном исследовании, включившем 35 640 больных РА, которым была назначена оральная форма МТ, было показано, что 20 041 больному потребовалось усиление терапии, так что в 87% случаев к оральной форме МТ был добавлен ГИБП, а 13% больных были переведены на подкожную форму МТ, и при 5-летнем наблюдении этим больным потребовался переход на комбинацию с ГИБП только в 28% случаях [66]. Оптимизация лечения МТ больных с периферическими артритами подразумевает переход с оральной формы МТ на подкожную при недостаточном эффекте или появлении симптомов непереносимости, а также предлагается сразу начинать терапию с подкожной формы с учетом ее большей биодоступности и нарастания концентрации препарата в плазме при необходимости увеличения дозы более 15 мг/неделю [67]. И инициация терапии подкожным МТ, и перевод с оральной формы на подкожную сопровождаются увеличением выживаемости терапии и за счет лучшей эффективности, и за счет лучшей переносимости [27–30, 67, 68].

В РФ зарегистрированы подкожные формы МТ различных производителей. Препарат выпускается в предварительно наполненных шприцах, что удобно для больных с патологией суставов, возможно использование различных доз (шприцы градуированы). В исследовании ТРАМПЛИН (Терапия Ревматоидного Артрита Метотрексатом в Подкожной форме в Клинической практике) [69] была проведена ретроспективная оценка безопасности подкожного МТ различных производителей у 632 больных (172 получали Методжект, 147 — Метотрексат-Эбеве, 313 — Метортрит). Развитие НЛР на МТ по сообщениям врачей было у 6,5% больных: тошнота — у 0,95%, повышение трансаминаз в 3 раза и более против нормы — у 1,74%, кожные реакции — у 1,27% и другое, включая инфекции, головную боль, головокружение и пр., — у 2,53% больных. На рис. 5 показано соотношение НЛР при приеме конкретных препаратов. Частота НЯ в целом была выше при применении Методжекта, чем других генериков подкожного МТ — 28 (16,3%) против 13 (2,8%) ($p < 0,0001$); частота НЛР при применении Метортрита составила 2,2%, Метотрексата-Эбеве — 4,1%, различия между ними статистически не значимы ($p = 0,364$). Следует отметить в целом редкое развитие НЛР при применении подкожной формы МТ. Самая низкая частота НЛР, отмеченная в исследовании при использовании Метортрита, а также наличие полного ассортимента объемов готового раствора для подкожного введения у этого препарата с возможностью индивидуального подбора дозы для каждого пациента позволяют проводить контролируемое лечение, обеспечивают возможность достижения максимального эффекта терапии с отсрочкой назначения дорогостоящей терапии ГИБП, что обоснованно предполагает использование препарата Метортрит в первой линии фармакотерапии больных с ревматоидным и псориатическим артритом.



Литература/References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. академика РАН Е. Л. Насонова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020, с. 17–57. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii, Revmatologiya [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Ed. Academician of the Russian Academy of Sciences E. L. Nasonov. Moscow, GEOTAR-Media, 2020, p. 17–57. (In Russ.)] URL: <http://www.geotar.ru>.
2. Ogdie A., Weiss P. The epidemiology psoriatic arthritis // Rheum Dis Clin North Am. 2015; 41 (4): 545–568. DOI: 10.106/j.rdc.2015.07.001.
3. Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–33. [Galushko E. A., Nasonov E. L. Rasprostranennost revmaticeskikh zabolevanii v Rossii [Prevalence of rheumatic diseases in Russia] // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2018; 46 (1): 32–33. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
4. Jadrapai A., Navarro-Millan I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment // BMC Rheumatology. 2018, 2: 10. DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y.
5. DeMizio D. J., Geraldino-Pardilla L. B. 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.
6. Labitigan M., Bah?e-Altuntas A., Kremer J. M., et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66 (4): 600–607. DOI: 10.1002/acr.22185.
7. Johnsson H., McInnes I. B., Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence // Ann Rheum Dis. 2012; 71 (4): 480–483. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200567.
8. Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., Gonzalez-Lara L., et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Br J Dermatol. 2013; 169 (4): 783–793. DOI: 10.1111/bjd.12473.
9. Bhole V. M., Choi H. K., Burns L. C., et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population // Rheumatology (Oxford). 2012; 51 (3): 552–556. DOI: 10.1093/rheumatology/ker349.
10. Jamnitski A., Symmons D., Peters M. J. L., Sattar N., McInnes I., Nurmohamed M. T. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review // Ann Rheum Dis. 2013; 72 (2): 211–216. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201199.
11. Smolen J. S., Aletaha D., Bijlsma J. W., et.al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann Rheum Dis. 2010; 69: 631–637.
12. Smolen J. S., Landewe R. B. M., Bijlsma W. J., 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.
13. Lard L. R., Visser H., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // Amer. J. Med. 2001; 111: 446–451. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00872-5.
14. Pincus T., Yazici Y., Sokka T., et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis // Clin Exp Rheumatol. 2003; 21 (Suppl 31): S178–85. <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2212>.
15. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практ. ревматология. 2014, 52 (1): 8–26. [Nasonov E. L., Karateev D. E., Chichasova N. V. Novye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita (EULAR, 2013): mesto metotreksata [New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate] // Nauchno-prakt. revmatologiya. 2014; 52 (1): 8–26. (In Russia)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-8-26.

16. Aletaha D., Funovits J., Smolen J. S. The importance of reporting disease activity states in clinical trials of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2622–2631. DOI: 10.1002/art.23733.
17. Smolen J. S., Landewé R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 960–977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
18. Shea B., Swinden M. V., Tanjong Ghogomi E., et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: CD000951. DOI: 1002/14651858.CD000951.pub2.
19. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C., et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2004; 31 (4): 645–648.
20. Schiff M. H., Jaffe J. S., Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration // *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (8): 1549–1551. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
21. Desmoulin S. K., Hou Z., Candjee A., Matherly L. H. The human proton-coupled folate transporter: biology and therapeutic applications to cancer // *Cancer Biol Ther.* 2012; 13: 1355–1373. DOI: 10.4161/cbt.22020.
22. Hillson J. L., Furst D. E. Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease. Practical issues in treatment and design // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 1997, 23, 757–778. DOI: 10.1007/s00296-016-3447-x.
23. Hameed B., Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *Int J Rheum Dis.* 2010; 13 (4): e83–e84. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01482.x.
24. 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.
25. Branco J. C., Barcelos A., de Araújo F. P., et al. Utilization of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients after failure or intolerance to oral methotrexate: a Multicenter Cohort Study // *Adv Ther.* 2016; 33 (1): 46–57. DOI: 10.1007/s12325-016-0295-8.
26. Braun J., Kastner P., Flaxenberg P., et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial // *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (1): 73–81. DOI: 10.1002/art.23144.
27. Harris E., Ng B. Using subcutaneous methotrexate to prolong duration of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis // *Eur J Rheumatol.* 2018; 5: 85–91. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17113.
28. Yadlapati S., Efthimiou P. Inadequate Response or Intolerability to Oral Methotrexate: Is It Optimal to Switch to Subcutaneous Methotrexate Prior to Considering Therapy With Biologics? // *Rheumatol Int.* 2016; 36 (5): 627–633. DOI: 10.1007/s00296-016-3447-x.
29. Scott D. G., Claydon P., Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study // *Scand J Rheumatol.* 2014; 43 (6): 470–476. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01482.x.
30. Bujor A. M., Janjua S., LaValley M. P., Duran J., Braun J., Felson D. T. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis // *PLoS ONE.* 14 (9): e0221823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221823>.
31. Muller R. B., von Kempis J., Haile S. R., Schiff M. H. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort // *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45 (1): 28–34. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009.
32. Чичасова Н. В. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике // *Лечащий Врач.* 2015, № 7: 29–33. [Chichasova N. V. Vozmozhnosti dostizheniya maksimalnogo efekta pri kontroliruемом lechenii revmatoidnogo artrita v realnoi klinicheskoi praktike [Possibilities of achieving maximum effect in the controlled treatment of rheumatoid arthritis in real practice]. *Lechaschy Vrach.* 2015, no. 7: 29–33. (In Russ.)] URL: <https://www.lvrach.ru-2015/07>.
33. Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Демидова Н. В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) // *Научно-практ. ревматология.* 2016; 54 (2): 138–144. [Karateev D. E., Luchikhina E. L., Demidova N. V. and others. Primenenie podkozhnoi formy metotreksata dlya lecheniya bolnykh aktivnym revmatoidnym artritom (issledovanie REMARKA) [Application of a subcutaneous form of methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (REMARKA study)] // *Nauchno-prakt. revmatologiya.* 2016; 54 (2): 138–144. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>.
34. Agenova S., Steenberg H. W., van Nies J. A. B., et al. 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): 867–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207080.
35. Burgers L. E., Huizinga T. W. J., Allaart C. F., van der Helm-van Mill A. H. M. Does treatment strategy influence the ability to achieve and sustain DMARD-free remission in patients with RA? Results of an observational study comparing an intensified DAS-steered treatment strategy with treat to target in routine care // *Arthritis Research & Therapy.* 2019; 21: 115. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1893-z>.
36. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research // *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (7): 1100–1104. DOI: 10.1136/ard.2008.093690.

37. Curtis J. R., Beukelman T., Onofrei A., et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide // *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (1): 43–47. DOI: 10.1136/ard.2008.101378.
38. Sostman H. D., Matthay R. A., Putman C. E., Smith G. J. Methotrexate-induced pneumonitis // *Medicine (Baltimor)*. 1976; 55 (5): 371–388. DOI: 10.1097/00005792-197609000-00002.
39. Whitcomb M. E., Schwarz M. I., Tormey D. C. Methotrexate Pneumonitis: case report and review of the literature // *Torax*. 1972; 27 (5): 636–639. DOI: 10.1136/thx.27.5.636.
40. Conway R., Low C., Coughlan R. J., et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arthr Rheum*. 2014; 66 (4): 803–812. DOI: 10.1002/art.38322.
41. Rojas-Serrano J., Gonzalez-Velasquez E., Mejia M., et al. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment // *Rheumatol Clin*. 2012; 8 (2): 68–71. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.12.008.
42. Jani M., Dixon W. G., Matteson E. L. Management of the rheumatoid arthritis with interstitial lung disease // *Lung disease in rheumatoid arthritis*. 2018: 121–161. DOI: 10.1007/978-3-319-68888-6_9.
43. Насонов Е. Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи // Научно-практ. ревматология. 2015; 53 (5s): 64–76. [Nasonov E. L. Metotrexat pri revmatoidnom artrite — 2015: novye fakty i idei [Methotrexate in rheumatoid arthritis-2015: new facts and ideas] // *Nauchno-prakt. revmatologiya*. 2015; 53 (5s): 64–76. (In Russ.)] DOI:10.14412/1995-4484-2015-64-76.
44. Gladman D. D., Thavaneswaran A., Chandran V., et al. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? // *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (12): 2152–2154. DOI: 10.1136/ard.2011.1509385.
45. Theander E., Husmark T., Alenius G. M., et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favorable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA) // *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (2): 407–413. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201972.
46. Haroon M., Gallagher P., Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2014; published online Feb 13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204858.
47. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update // *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
48. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. акад. РАН Е. Л. Насонова. М.: GEOTAR-Медиа, 2020. С. 101–109. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Ed. Academician of the Russian Academy of Sciences E. L. Nasonov. Moscow, GEOTAR-Media, 2020, pp. 101–109. (In Russ.)] URL: <http://www.geotar.ru>.
49. Coates L. C., Kavanaugh A., Mease P. J., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // *Arthr Rheumtol*. 2016; 68 (5): 1060–1071. DOI: 10.1002/art.39573.
50. Elmamoun M., Eraso M., Anderson M., et al. International league of associations for rheumatology recommendations for the management of psoriatic arthritis in resource-poor settings // *Clin Rheumatology*. 2020; 39 (6): 1839–1850. <https://DOI.org/10.1007/s10067-020-04934-7>.
51. Kane D., Gogarty M., O'leary J., et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate // *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (10): 3286–3295. DOI: 10.1002/art.20518.
52. Curran S. A., FitzGerald O. M., Costello P. J., et al. Nucleotide sequencing of psoriatic arthritis tissue before and during methotrexate administration reveals a complex inflammatory T cell infiltrate with very few clones exhibiting features that suggest they drive the inflammatory process by recognizing autoantigens // *J Immunol*. 2004; 172 (3): 1935–1944. DOI: 10.4049/jimmunol.172.3.1935.
53. Kingsley G. H., Kowalczyk A., Taylor H., et al. A randomized placebo- controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis // *Rheumatology*. 2012; 51 (8): 1368–1377. DOI: 10.1093/rheumatology/kes001.
54. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T., et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate- treated patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 671–676. DOI: 10.1136/ard.2009.113308.
55. Coates L. C., Moverley A. R., McParland L., et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomised controlled trial // *Lancet*. 2015; 386 (10012): 2489–2498. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
56. Smolen J. S., Schöls M., Braun J., et al. Treating axial spondylarthritis and peripheral spondylarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (1): 3–17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
57. Логинова Е. Ю., Коротаева Т. В., Смирнов А. В., Колтакова А. Д., Насонов Е. Л. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) // Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (6): 610–615. [Loginova E. Yu., Korotaeva T. V., Smirnov A. V., Koltakova A. D., Nasonov E. L. Dostizhenie minimalnoi aktivnosti bolezni i dinamika rentgenologicheskikh izmenenii pri rannem psoriaticheskom artrite cherez god posle nachala lecheniya v ramkakh

- strategii «Lechenie do ostizheniya tseli» (predvaritelnye rezultaty issledovaniya REMARKA [Achieving minimal disease activity and dynamics of radiological changes in early psoriatic arthritis one year after the start of treatment in the framework of the strategy «Treatment to achieve the goal» (preliminary results of the REMARKA study)] // Nauchno-prakt. revmatologiya. 2017; 55 (6): 610–615. (In Russ.)) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-610-615.
58. Coates L. C., Fransen J., Helliwell P. S. Defining minimal activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment // Ann Rheum Dis. 2010; 69 (1): 48–53. DOI: 10.1136/ard.2008.102053.
59. Mease P. J., Gladman D. D., Collier D. H., et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial // Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (7): 1112–24. DOI: 10.1002/art.40851.
60. Curtis J. R., Beukelman T., A Onofrei A., et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide // Ann Rheum Dis. 2010; 69 (1): 43–47. DOI: 10.1136/ard.2008.101378.
61. Wilson T. D., Whittle S. L., Thynne T. R. J., Mangoni A. A. Methotrexate for psoriatic arthritis // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019, Issue 1. Art. No.: CD012722. DOI: 10.1002/14651858.CD012722.pub2.
62. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C. 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.
63. Westlake S. L., Colebatch A. N., Baird J. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review // Rheumatology. 2010; 49 (2): 295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366.
64. Visser K., Katcharmart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for use methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: intergrading systematic literature research and expert opinion of a board international panel of rheumatologists in the 3E initiative // Ann. Rheum. Dis. 2009, 68 (7): 1086–1093. DOI: 10.1136/ard.2008.094474.
65. Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al. Evidence of clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating 1983 review // Rheumatol. 2002, 41 (12): 1346–1356. DOI: 10.1093/rheumatology/41.12.1346.
66. Rohr M. K., Mikuls T. R., Cohen S. B., Thorne C. J., O'Dell J. R. The underuse of methotrexate in the treatment of RA: a national analysis of prescribing practices in the U.S. Arthritis Care Res (Hoboken) // Arthr Care Res. 2017; 69 (6): 794–800. DOI: 10.1002/acr.23152.
67. Bello A. E., Perkins E. L., Jay R., Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis // Open Access Rheumatol. 2017; 31 (9): 67–79. DOI: 10.2147/OARRR.S131668.s.
68. Hameed B., Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // Int J Rheum Dis. 2010; 13 (4): e83–e84. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01482.x.
69. Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Гриднева Г. И., Демидова Н. В. Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование // Альманах клинической медицины. 2019; 47 (5): 383–392. [Karateev D. E., Luchikhina E. L., Gridneva G. I., Demidova N. V. Primenenie podkozhnoi formy metotreksata raznykh proizvoitatelei v realnoi klinicheskoi praktike: sravnitelnoe issledovanie [Application of subcutaneous forms of methotrexate from different manufacturers in real clinical practice: comparative study] // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2019; 47 (5): 383–392. (In Russ.)) DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-055.

Н. В. Чичасова*, **, ¹, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Ли́ла*, **, доктор медицинских наук, профессор

* **ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва, Россия**

** **ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия**

¹ Контактная информация: kafedrarheum@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.12.42.002

Метотрексат в лечении ревматоидного артрита и псориатического артрита/ Н. В. Чичасова, А. М. Ли́ла

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2020; Номера страниц в выпуске: 42–51

Теги: суставы, воспаление, боль, осложнения