

# Оценка эффективности применения метотрексата у больных с ревматоидным артритом в свете имплементации стратегии «Тreat to Target» в реальной клинической практике

Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов, Р.Н. Зубайдов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В статье проанализированы, оценены и представлены результаты эффективности и безопасности применения перорального и парентерального метотрексата у 57 больных с активным ревматоидным артритом (РА). Установлено, что в отличие от перорального приёма метотрексата, парентеральное его применение в адекватной дозе (15-20 мг/нед.) в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (<10 мг/сут.) у пациентов с РА ассоциируется с более выраженным и стабильным клиническим улучшением и большой частотой развития низкой активности и клинической ремиссии (12,3% и 42,4%; 16,0% и 38,1%, соответственно).

Таким образом, применение парентерального метотрексата с быстрой эскалацией дозы препарата в условиях тщательного мониторинга эффективности терапии и активности РА и улучшением комплаентности больных является важнейшим мероприятием в практической реализации стратегии «Лечение до достижения цели» - «Тreat to Target» (T2T).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, стратегия «Лечение до достижения цели»

**Актуальность.** За последние два десятилетия усилиями ревматологического сообщества был достигнут существенный прогресс в изучении вопросов диагностики, патогенеза и, что особенно важно, терапии РА [1,2]. Это позволило исследователям представить РА как одну из наиболее ярких форм хронических воспалительных заболеваний человека и обосновать общемедицинское значение болезни [3,4].

В последние годы важнейшими инновационными компонентами прогресса в фармакотерапии РА стало широкое внедрение терапии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и совершенствование стратегии лечения [5-7].

Эксперты EULAR в 2010 г. представили основные принципы и рекомендации по ведению больных с РА как международную концепцию T2T [8]. Концепция T2T, которая, с одной стороны, аккумулирует и всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт, накопленные за последние годы, а с другой стороны – широко инкорпорируется в национальные рекомендации по лечению РА, в настоящее время получила всемирное признание [4,9-11]. Несмотря на это, в реализации

концепции T2T в реальной клинической практике существует ряд нерешённых и дискуссионных вопросов, которые требуют дальнейшего исследования [12-14].

В фармакотерапии РА метотрексат (MT) – производное фолиевой кислоты и аминоптерина – имеет статус «золотого стандарта» и «якорного» препарата при проведении комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [1,15,16]. Полученные в последние годы новые данные ещё больше укрепили статус MT в лечении РА и, что особенно важно, показали, что MT с позиции доказательной медицины – это единственный синтетический БПВП, который может быть использован с целью вторичной профилактики развития РА у пациентов с недифференцированным артритом и индукции ремиссии при раннем РА [1,17,18].

Согласно современным исследователям, выбор MT в качестве первого БПВП или компонента комбинированной терапии при недостаточной эффективности монотерапии препарата является ключевым положением концепции T2T [1,4]. Однако, несмотря



ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РА

Параметры	I группа (n=26)	II группа (n=31)
Пол, м/ж, n	4/22	5/26
Возраст, годы	47,4±3,6	49,2±3,8
Длительность РА, годы	7,8±1,2	8,2±1,8
Серопозитивность по РФ, n (%)	21 (73)	27 (73)
DAS28	6,2 (4,6-5,8)	6,4 (5,3-7,4)
Системные проявления, n (%)	11 (42,3)	13 (41,9)
Активность I/II/III	5/10/11	4/14/13
Рентгенологическая стадия I/II/III/IV	7/9/7/3	9/8/12/2
ВАШ, мм	75	78
СОЭ, мм/ч	38,4	40,1
СРБ, мг/л	24,2	22,5
Фибриноген, г/л	5,5±0,3	5,8±0,5
Серомукоид, ед.	0,44±0,03	0,42±0,06

**Примечание:** DAS28 (disease activity score 28) - индекс активности заболевания

на полувековой опыт применения МТ в терапии РА, оптимизация тактики с помощью применения МТ по-прежнему остаётся предметом активного изучения [1,19].

**Цель исследования.** Сравнительная оценка эффективности применения метотрексата в терапии ревматоидного артрита в зависимости от лекарственных форм препарата в условиях тщательного контроля и улучшения комплаентности больных.

**Материал и методы.** Обследовано 57 больных (48 женщин и 9 мужчин) с достоверным диагнозом по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987 г.) и EULAR/ACR (2010г.), в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст 48,3±2,5) с длительностью заболевания от 6 мес. до 17 лет. У 16 (28%) была ранняя стадия РА, у 28 (49,1%) – развёрнутая и у 13 (22,9%) – поздняя стадия.

С целью изучения и оценки влияния МТ («Ebewe Pharma», Австрия) на ведущие клинико-лабораторные параметры, отражающие активность РА: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), число воспалённых суставов (ЧВС), число болезненных суставов (ЧБС), С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, серомукоид всем пациентам проводилось обследование при поступлении, через 3 и 6 мес. после лечения.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагноз РА по критериям ACR, отсутствие приёма метотрексата.

Критериями исключения из исследования явились: вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция; онкологические заболевания в течение последних лет; патологии органов дыхания и застойная сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по NYHA); В зависимости от тактики проводимой терапии, все пациенты были рандомизировано распределены на 2 группы. Обе группы были сопоставимы по основным характеристикам РА без достоверных различий по возрасту, полу и лабораторным показателям активности заболевания (табл. 1).

Пациенты I группы (n=26) после выписки из стационара наблюдались у ревматологов поликлиники по месту жительства. Пациентам II группы (n=31), помимо обучения в школе «Ревматоидный артрит»[16], мониторинг и тщательный контроль за эффективностью терапии проводились ежемесячно в условиях стационара.

Всем пациентам I группы МТ был назначен перорально в первоначальной дозе 7,5 мг/нед. (по 2,5 мг с интервалом в 12 ч.) с быстрой эскалацией дозы препарата до 15-20 мг/нед. (в течение 1-3 мес.) для достижения максимально возможного терапевтического эффекта. В итоге 2,3,6,7,8 пациентов получили 10; 12,5; 15; 20; 25 мг/нед. МТ в течение не менее 6 мес.

Пациентам II группы был назначен МТ парентерально – Методжект (МТЖ, «Medac GmbH» - Германия) 15-25 мг/нед. подкожно, в связи с недостаточной эффективностью и плохой переносимостью перорального приёма препарата. Среди пациентов II

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ I ГРУППЫ (n=26)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ВАШ (0–100 мм)	65,2±5,8	60,5±3,6	23,4±1,4**
УС, мин.	115,4 ± 8,6	90,4±7,6*	30,4±2,5***
Индекс Ричи, баллы	12,6±1,6	10,5±0,6	7,9±0,4*
ЧБС	12,4±1,3	10,2±1,4	4,2±0,2**
ЧВС	10,2±1,4	8,4±0,4	3,4±0,8***
СОЭ, мм/час	34,2±1,8	30,1±2,6	24,2±1,6**
СРБ, мг/л	18,5±1,6	12,6±1,4**	4,6±0,02***
Серомукоид, ед.	0,35±0,03	0,32±0,04	0,21±0,04**

Примечание: \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$  - различия по сравнению с исходными данными

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ II ГРУППЫ (n=31)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ВАШ (0-100 мм)	83,1±5,8	44,06±3,6**	14,6 ± 1,4***
УС, мин.	163,3±8,6	92,9±7,6***	26,4±2,5***
Индекс Ричи, баллы	18,9±1,2	10,3±0,8**	6,0±0,4***
ЧБС	16,3±1,1	8,2±0,4**	3,8±0,2***
ЧВС	12,2±1,2	6,8±0,4**	3,2±0,8***
СОЭ, мм/час	44,6±3,2	30,9±2,6*	17,8±1,6***
СРБ, мг/л	24,6±1,6	15,2±1,4**	4,6±0,02***
Серомукоид, ед.	0,44±0,03	0,28±0,04*	0,18±0,04***

Примечание: \*-  $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*- $p < 0,001$  - различия по сравнению с исходными данными

группы 15,20,25 мг/нед. МТЖ получили соответственно 7,14,10 пациентов. В дни, свободные от приёма МТ, пациенты принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед.

В процессе исследования пациенты I и II групп, наряду с МТ и МТЖ, принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (нимесулид, аэртал) и низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) (<10 мг/сут). При этом суточная доза НПВП и ГК оставалась неизменной в первые три месяца терапии. В дальнейшем у всех пациентов, в зависимости от «ответа» на терапию, производилась соответствующая коррекция суточной дозы НПВП и ГК, вплоть до их отмены.

Степень активности РА определяли с помощью индекса DAS28 (disease activity score). Эффективность лечения оценивали по критериям EULAR (DAS28) и ACR [8].

При обработке результатов использовалась программа Statistica 6.0. Для оценки различий между значениями использовали t-критерии Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты показали, что положительные сдвиги клинико-лабораторных показателей активности РА в первые 3 и 6 мес. терапии наиболее ярко были представлены у пациентов II группы (табл. 2,3).

В конце исследования все клинические проявления суставного синдрома и лабораторные показатели активности воспалительного процесса у подавляющего большинства больных I и II групп (54,7%) претерпели положительную динамику и большинство из них достоверно отличалось от исходных данных. Однако полученные результаты показали, что положительные сдвиги клинико-лабораторных показателей активности РА наиболее ярко были представлены у пациентов II группы (табл.2,3).

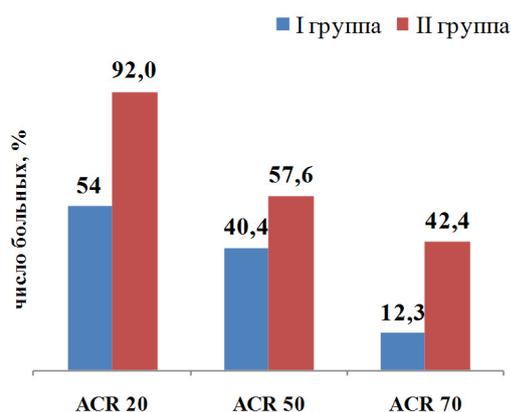


РИС. 1. ДОСТИЖЕНИЕ ОТВЕТА ПО КРИТЕРИЯМ ACR 20/50/70 У БОЛЬНЫХ РА I И II ГРУПП ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ

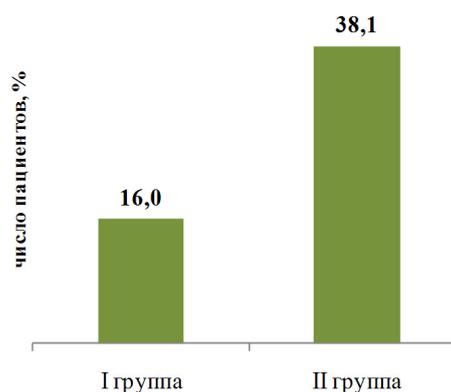


РИС. 2. ЧИСЛО СЛУЧАЕВ РЕМИССИИ (%) У БОЛЬНЫХ РА I И II ГРУППЫ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ

При анализе числа ответивших на ACR 20/50/70 пациентов установлено, что лечебный эффект в результате применения МТЖ возникает быстрее, и через 6 мес. терапии значительное количество больных (по сравнению с пациентами I группы) достигает показателей ACR 20/50/70 (рис.1). Через 6 мес. терапии состояние клинической ремиссии было верифицировано соответственно у 16% и 38,1% больных с РА I и II группы (рис.2). Среди пациентов, у которых наблюдалось достижение конечной цели терапии – клинической ремиссии, подавляющее большинство составляли пациенты с ранним РА.

В итоге, спустя 6 месяцев от начала лечения, пересмотр терапевтической стратегии РА из-за неэффективности монотерапии МТ и МТЖ потребовался, соответственно, у 18 (31,5%) и 8 (14,0%) пациентов I и II групп. Это были пациенты с длительным ревматическим анамнезом, имеющие системные проявления РА и другие факторы неблагоприятного прогноза, что соответствует данным других исследователей [1,3,4,17].

В этом аспекте пациенты с ранним РА имеют более высокие шансы достигнуть ремиссии, чем больные, страдающие поздними стадиями болезни, о чём ранее сообщали другие исследователи [1].

Результаты настоящего исследования и данные литературы [1,4,19] показывают, что применение МТЖ в адекватной дозе в сочетании с низкими дозами ГК [20] у пациентов с ранним активным РА по сравнению с больными, страдающими поздними стадиями заболевания, ассоциируется с более выраженным и стабильным клиническим улучшением и большой частотой развития низкой активности и клинической ремиссии. Более того, МТЖ, в отличие от перорального приёма МТ, демонстрирует наиболее благоприятное соотношение (эффективность/токсичность) и позволяет на самых ранних этапах лечения добиться заметного уменьшения воспалительных изменений суставов и интенсивности болевого синдрома, что соответствует данным современных исследователей [19]. Столь быстрый ощутимый эффект от применения МТЖ, с одной стороны, показывает наличие собственно противовоспалительного действия препарата, а с другой – оказывает благоприятное психологическое воздействие на больного и позволяет не только ограничить приём НПВП и ГК, но и заметно уменьшить потребности в ГИБП [4].

Таким образом, раннее применение МТЖ с быстрой эскалацией дозы препарата до 20-25 мг/нед. в условиях тщательного мониторинга эффективности терапии и активности РА в сочетании с низкими дозами ГК и улучшением комплаентности больных является важнейшим мероприятием в практической реализации концепции Т2Т.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №51 (приложение). – С.1-24.
2. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs/ J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – № 73(1). – P. 3-5.
3. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов. – М.: ИМА-ПРЕСС. – 2013. – 549 с.
4. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА) / Д.Е. Каратеев [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2013. – № 51(2). – С.117-125.
5. Авдеева А.С. Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита / А.С. Авдеева, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматология.* – 2013. – № 51(5). – С.590-597.
6. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis / J.A. Singh [et al.] // *Arthritis Care&Research.* – 2012. – № 64. – P. 625-639.
7. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations / De Wit MPT [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – № 70. – P.891-895.
8. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. - № 69. – P. 631-637
9. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. –№69(4). – P.631-637.
10. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. –№ 69(6). – P.964-975.
11. Насонов Е.Л. Современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев. – М.: «ИМА-ПРЕСС». – 2013. – 549с.
12. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome / L.G. Schipper [et al.] *Rheumatology.* –2010. – №49(11). – P. 2154-2164.
13. Никитина Н.М. Амбулаторное ведение больных ревматоидным артритом в свете новой концепции терапии «Тreat to Target» / Н.М. Никитина, А.П. Афанасьев, А.П. Ребров // *Поликлиника.* – 2013. – № 4. – С.68-72.
14. Орлова Е.В. Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы / Е.В. Орлова, Д.Е. Каратеев, А.В. Кочетков // *Науч.-практ. ревматология.* – 2013. – № 51(4). С. – 398-406.
15. Практические результаты применения стратегии T2T в России – предварительные результаты исследования РЕМАРКА / Д.Е. Каратеев [и др.] // VI Съезд ревматологов России: Сб. тезисов / М. – 2013. – С.70.
16. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – № 73(3). – P.510-515.
17. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова// *Науч.-практ. ревматология.* – 2013. № 51(6). – С. 609-622.
18. Salliot C. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research / C. Salliot, D. van der Heijde // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 68. – P.1100-1104.
19. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите / Ю.В. Муравьев [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2011. – № 5. – С.58-61.
20. Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование / А.Л. Маслянский [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2013. – № 2(51). – С.126-131.



# Summary

## Evaluation of methotrexate use for patients with rheumatoid arthritis during implementation of «Treat to Target» strategy in real clinical practice

H.R. Makhmudov, Yo.U. Saidov, R.N. Zubaidov

*Chair of Propaedeutics of Internal Diseases Avicenna TSMU*

In the article analyzed, evaluated and presented the results of efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate use in 57 patients with active rheumatoid arthritis (RA). Unlike to oral intake of methotrexate, parenteral its application in an adequate dose (15-20 mg / week) in combination with low doses of glucocorticoids (<10 mg / day) in patients with RA is associated with a more marked and stable clinical improvement and greater frequency of low activity and clinical remission (12,3% and 42,4%, 16,0% and 38,1%, respectively).

Thus, the use of parenteral methotrexate with rapid escalation of dose under careful monitoring of the therapy effectiveness and activity of RA and the improvement of patients' compliance is the most important event in the practical implementation of the strategy «Treat to Target» (T2T).

**Key words:** rheumatoid arthritis, methotrexate, the strategy of «Treat to Target»

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Саидов Ёр Умарович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ;  
Таджикистан, г.Душанбе, ул.Санои, 33  
E-mail: erumarovich@mail.ru