

І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія»
Державного управління
справами, м. Київ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, метотрексат, лікування, стратегія лікування до мети, ремісія, ефективність, парентеральний метотрексат.

ДОКАЗИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА МІСЦЕ МЕТОТРЕКСАТУ В СУЧАСНИХ СТРАТЕГІЯХ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Ревматоїдний артрит є найпоширенішим запальним ревматичним захворюванням, його характерною особливістю є прогресуючий перебіг з формуванням деформацій і тяжких функціональних порушень опорно-рухового апарату. Лікування ревматоїдного артриту та його вдосконалення за останні два десятиліття були захопливими та стали справжньою парадигмою успіху в медицині. В оглядовій статті представлено еволюцію досліджень, присвячених вивченню ефективності метотрексату в лікуванні ревматоїдного артриту. **Матеріал та методи.** Проведено аналіз клінічних випробувань при різних стадіях ревматоїдного артриту — від доклінічного артриту до розгорнутої стадії захворювання. **Результати.** Результати численних рандомізованих клінічних досліджень, їх метааналіз, досвід застосування препарату в реальній клінічній практиці свідчать про високу ефективність і хорошу переносимість монотерапії метотрексатом на ранній і розгорнутій стадії ревматоїдного артриту, а також у комбінації з іншими базисними протиревматичними препаратами та препаратами біологічної дії. Ці дані додали метотрексату статус золотого стандарту і «якірного препарату» в лікуванні ревматоїдного артриту та проведенні комбінованої терапії. Раціональне застосування метотрексату як стартового хворобомодифікуючого препарату чи компонента комбінованої терапії є ключовим положенням сучасної стратегії T2T ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом. **Висновок.** Метотрексат є єдиним препаратом, що може застосовуватися для вторинної профілактики ревматоїдного артриту, сповільнюючи перехід недиференційованого артриту в ревматоїдний та індукуючи ремісію при ранньому ревматоїдному артриті. Застосування підшкірної форми метотрексату дозволяє підвищити ефективність монотерапії і повинно стати обов'язковим компонентом інтенсивної стратегії лікування ревматоїдного артриту на всіх стадіях захворювання.

Ревматоїдний артрит (РА) — найпоширеніше запальне ревматичне захворювання, характерною особливістю якого є прогресуючий перебіг з формуванням деформацій і тяжких функціональних порушень опорно-рухового апарату, ураження внутрішніх органів, що призводить до інвалідності і скорочення тривалості життя пацієнтів [1]. Близько 1% людей у світі страждає від цієї хвороби суглобів, яка може спричинити не тільки фізичну інвалідність, але й відповідне фінансове навантаження на пацієнтів і суспільство [56]. Нові стратегії лікування суттєво змінили перебіг РА. Багато пацієнтів можуть досягти ремісії, якщо хворобу розпізнати на ранній стадії та лікувати негайно та невідступно. Швидка діагностика та підхід від лікування до цілі з ретельним моніторингом і контролем можуть підвищити ймовірність ремісії у пацієнтів із РА [11, 12]. Згідно із сучасними уявленнями, патогенез РА зумовлений складною

взаємодією генетики та набутих імунорегуляторних дефіцитів, у результаті чого імунна система патологічно активується у відповідь на збудників або фізіологічні стимули. Також доведено, що деякі фактори ризику, такі як довкілля та харчування, є причинами формування та розвитку РА [18]. Нині основною ланкою патогенезу РА вважається хронічне запалення, спричинене локальними запальними клітинами та інфільтрацією синовіальних клітин, що викликає потовщення синовіальної оболонки, ерозію кісткової тканини та пошкодження хряща.

Оскільки у більшості пацієнтів хронічне захворювання триває впродовж усього життя, метою лікування РА є досягнення та підтримка його низької активності. Для запобігання незворотному ураженню суглобів при РА ефективний контроль захворювання є надзвичайно важливим на ранній стадії [31]. За останні десятиріччя відбулися

серйозні зміни у підходах до менеджменту хворих на РА, що дозволило істотно покращити результати лікування й уможливило встановлення нової високої мети — досягнення клінічної ремісії [1, 12]. У XXI ст. відбулася зміна парадигми лікування РА та запропонована сучасна концепція фармакотерапії цієї патології, що отримала назву «Лікування до досягнення мети» — Treat to Target — T2T [36]. **Рання агресивна терапія, спрямована на контроль симптомів РА, дозволяє досягти ремісії — головної мети лікування. Досягнення ремісії (чи низької активності) надзвичайно важливе з позицій попередження структурної деградації суглобів, збереження фізичної активності і попередження інвалідизації [36, 37].**

Концепція T2T ґрунтується на наступних принципах [37]:

- метою лікування є досягнення повної (або хоча б часткової) ремісії;
- задля досягнення цієї мети лікування базисними протиревматичними препаратами (БПРП), насамперед метотрексатом (MTX), повинно починатися якомога раніше, бажано впродовж перших 3 міс від початку лікування;
- лікування повинно бути максимально активним, зі швидкою ескалацією дози MTX до 20–25 мг/тиж і наступною зміною (за необхідності) схеми лікування через 3 міс до досягнення максимально можливого терапевтичного ефекту;
- у разі недостатньої ефективності стандартного лікування БПРП показано призначення біологічної терапії.

Результати численних рандомізованих клінічних досліджень, їх метааналіз, досвід застосування препарату в реальній клінічній практиці свідчать про високу ефективність і хорошу переносимість монотерапії MTX на ранній і розгорнутій стадії РА, а також у комбінації з іншими БПРП та препаратами біологічної дії [44, 45]. Ці дані додали MTX статус золотого стандарту і «якірного препарату» в лікуванні РА та проведенні комбінованої терапії [25, 31]. Раціональне застосування MTX як стартового БПРП чи компонента комбінованої терапії при недостатній дієвості монотерапії MTX є ключовим положенням сучасної стратегії T2T ведення пацієнтів із РА.

MTX як антагоніст фолієвої кислоти з унікальними антипроліферативними, антиметаболічними та протизапальними ефектами може значно знизити рівень прозапальних цитокінів шляхом модуляції інфільтрації великої кількості імунних і запальних клітин, включаючи нейтрофіли, моноцити, гладкі клітини, хелперні Т (Th)-клітини та В-лімфоцити в синовіальній оболонці при РА [55]. MTX стримує синтез пуринів і піримідинів *de novo* шляхом запобігання синтезу дигідрофолатредуктази (DHFR) та тимідилатсинтази (TYMS), які каталізують утворення залишків тиміну, тим самим пригнічуючи утворення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), рибону-

клеїнової кислоти (РНК) і білку, а також проліферацію запальних клітин, згаданих вище [39]. Крім того, MTX може виявляти протизапальний ефект через аденозиновий сигнальний шлях, який може відновлювати хемотаксис нейтрофілів і моноцитів, змінювати молекули адгезії нейтрофілів для експресії та пригнічувати запалення шляхом зв'язування з його рецепторами [29]. Відповідно, MTX пригнічує трансформацію 5-аміноімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотиду (AICAR) у форміл AICAR (FAICAR) шляхом інгібування ключового ферменту AICAR трансформілази (ATIC) синтезу пуринів, таким чином зумовлюючи накопичення аденозину. Отже, механізм дії MTX на сьогодні абсолютно розшифрований і добре відомий. Його протизапальні властивості продемонстровані в численних експериментальних дослідженнях і підтверджені реальною клінічною практикою.

Патогенез РА включає численні запальні шляхи, що відповідають за проліферацію та активацію остеокластів, таким чином зумовлюючи прогресування РА [19]. Типові активовані сигнальні шляхи NF-κB і JAK/STAT можуть активувати Т-клітини, таким чином опосередковуючи запальну відповідь, а також індукувати девіантну проліферацію фібробластоподібних синовіоцитів (FLS), а потім здатні стимулювати проліферацію й активацію остеокластів. Активовані шляхи JNK і p38 у сигнальному шляху MAPK пов'язані із запаленням, а також значною мірою опосередковують активацію NF-κB, який як сигнальний шлях систематично впливає на апоптоз RA-FLS. MTX може відігравати важливу роль у протидії запальним процесам через стримування сигнальних шляхів NF-κB, JAK/STAT, а також p38MAPK, з яких блокується аномальна проліферація RA-FLS, щоб забезпечити захист від подальшого руйнування кістки [16]. Крім того, баланс RANKL/OPG руйнується в мікрооточенні запаленого суглоба, що зумовлює підтримку індукованого остеокластами остеолізу та метастазування кісток, тоді як MTX може захищати кістку та хрящ, регулюючи сигнальний шлях RANKL/RANK/OPG [22].

З точки зору імунітету, РА зазвичай розглядається як гіперактивна імунна відповідь, спричинена слабким інгібуванням регуляторних Т-клітин (Treg), через що аномальна активація клітин і дисфункція гуморального імунітету можуть бути спричинені порушенням кількості та функції імунних клітин. Дослідження стверджують, що одним із критичних механізмів патогенезу РА є руйнування імунної толерантності у пацієнтів, що пояснюється дисфункцією CD4⁺Т-клітин. Можна підтвердити, що прогресування синовіального запалення може бути досягнуто різними прозапальними цитокінами, які виробляються клітинами Th1 і Th17 [57]. MTX може значно знизити активність захворювання, регулюючи кількість різних Т-клітин, тим самим допомагаючи відновити імунний баланс, зокрема через зменшення частки клітин Th1 і Th17, збільшуючи при цьому частку клітин Th2 і Treg. MTX також може пригнічува-

ти запалення, відновлюючи експресію CD73 у клітинах Th1 і Th17 у пацієнтів з РА.

Підсумовуючи потенційні механізми MTX в лікуванні РА, слід відмітити його антагонізм щодо фолієвої кислоти, сприяння накопиченню аденозину, регуляцію сигнальних шляхів запалення, захист кісток та підтримку функціонування імунної системи [56].

Кількість терапевтичних ресурсів, доступних для РА, надзвичайно збільшилася за останні 30 років [12, 37]. Доступні на сьогодні лікарські засоби включають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди та хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (DMARD) синтетичного походження (звичайні DMARDs, такі як MTX та лефлуномід або цільові DMARDs, такі як інгібітори янус-кінази (JAK)) або засоби біологічного походження (біологічні DMARDs, такі як інгібітори фактора некрозу пухлин (ФНП), модифікатори костимуляції, інгібітори інтерлейкіну-6 і анти-В-клітинні препарати) [14]. Щоб встановити алгоритми лікування, Американський коледж ревматології (American College of Rheumatology — ACR) та Європейський альянс ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) у 2022 р. оновили свої керівні принципи та рекомендації щодо менеджменту РА [37].

Головні принципи рекомендацій EULAR підкреслюють, що лікування повинно бути спрямоване на найкращий догляд і базуватися на спільному рішенні між пацієнтом і ревматологом, рішення про лікування слід ухвалювати відповідно до активності захворювання та факторів ризику пацієнта, таких як прогресування структурних пошкоджень, супутні захворювання та проблеми безпеки. Крім того, індивідуальні рекомендації щодо лікування стверджують, що терапія DMARDs повинна бути розпочата, як тільки встановлено діагноз, з метою досягнення стійкої ремісії або низької активності захворювання. MTX має бути частиною першої стратегії лікування. У разі наявності протипоказань або ранньої непереносимості альтернативою є лефлуномід або сульфасалазин.

Таблиця

Основні дослідження щодо ефективності MTX

Стадії РА	Дослідження	Результати
Недиференційований артрит	PROMPT	Сповільнює прогресування недиференційованого артриту в ревматоїдний (вторинна профілактика РА)
Ранній РА	CAMERA-I	Індукує розвиток ремісії у 20–60% пацієнтів.
	CAMERA-II	Посилює ефект біологічних препаратів.
	DREAM	
	IMPROVED	
Розгорнутий РА	РКД	Підтримує ремісію після відтощо
	РКД та їх мета-аналіз	Індукує розвиток ремісії у 15% пацієнтів. Посилює ефект біологічних препаратів. Підтримує ремісію після відтощо

Проведені останніми роками дослідження PROMPT, IMPROVED, DREAM, CAMERA, CAMERA-II та інші рандомізовані клінічні дослідження (РКД) укріпили позиції MTX як базового й стартового препарату в лікуванні РА [32] (таблиця).

Принципово важливими і значущими є дані, що стосуються застосування MTX при недиференційованому і ранньому артриті [34]. Результати дослідження PROMPT (**PRO**bable rheumatoid arthritis: **M**ethotrexate versus **P**lacebo **T**reatment) свідчать, що лікування MTX сповільнює прогресування раннього («ймовірного») РА у вірогідний [48]. У цьому рандомізованому дослідженні, до якого було включено 110 пацієнтів із недиференційованим артритом, вперше продемонстровано, що раннє призначення MTX (стартова доза 15 мг/тиж із поступовим кожні 3 міс підвищенням дози до 30 мг/тиж) дозволяє знизити запальну активність, сповільнити прогресування деструкції суглобів і відтермінувати розвиток РА у пацієнтів із недиференційованим артритом при прогностично несприятливому позитивному щодо антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП)-субтитпі захворювання. Цікаво, що раннє призначення інших потужних протизапальних препаратів, таких як глюкокортикоїди (ГК) [28, 48], інфліксимаб [8, 34] не попереджають прогресування недиференційованого артриту в ревматоїдний, а ефект абатацепту [17] виявився подібним до дії MTX.

У дослідженні, що проводилося в рамках програми DREAM (**D**utch **R**heumatoid **A**rthritis **M**onitoring), вивчалася можливість реалізації сучасної стратегії Т2Т у реальній клінічній практиці. У дослідження було залучено 534 пацієнти з дуже раннім та активним РА [49]. Лікування розпочиналося з дози MTX 15 мг/тиж зі швидкою ескалацією дози до 25 мг/тиж. При недостатній ефективності MTX в схему лікування послідовно включали сульфасалазин, адалімуаб та інфліксимаб у комбінації з MTX. Через 6 міс у 47% пацієнтів досягнуто ремісії за критеріями DAS28 <2,6; низька чи помірна активність відмічена у 19,4 та 29,1% пацієнтів відповідно, а через 12 міс терапії — у 51;14,7 та 24,9% пацієнтів відповідно. За критеріями ремісії EULAR, через 6 міс хороший ефект відзначений у 57,6% хворих, помірний — у 28,3%; через 12 міс — у 67,9 та 23,9% пацієнтів відповідно. Ремісія (за критеріями ACR/EULAR'2010) розвинулася у 32,0% пацієнтів через 6 міс терапії та у 46,4% через 12 міс. Середній час до досягнення ремісії на тлі лікування становив 25,3 тиж. Результати дослідження DREAM свідчать, що саме активне застосування MTX дозволило істотно підвищити ефективність терапії РА, порівняно із контрольною групою пацієнтів, які отримували лікування за стандартами рутинної клінічної практики. Ці дані свідчать про високу ефективність MTX щодо розвитку ремісії при ранньому РА. При цьому необхідність у застосуванні препаратів біологічної дії виникла лише у 10% пацієнтів. Отже, у повсякденній практиці комбінована терапія з MTX виявилася більш ефективною порівняно з монотерапією

антагоністами ФНП-альфа або комбінованою терапією іншими базисними протизапальними препаратами (БПЗП), що свідчить про важливу роль МТХ як препарату вибору для поєднання з біологічною терапією. МТХ, як і раніше, залишається основним препаратом у терапії РА, а його призначення у складі комбінованої терапії дає змогу знизити імуногенність у хворих на РА, які отримують біологічні лікарські засоби.

Дослідження CAMERA-II (**Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial-II**) продемонструвало ефект низьких доз ГК (10 мг преднізолону) в інтенсивній стратегії терапії МТХ при ранньому РА [3, 4]. Комбінована терапія МТХ і ГК порівняно із застосуванням монотерапії МТХ більшою мірою знижувала швидкість прогресування деструкції суглобів. Частота ремісії становила 72 і 61%, але за умов застосування комбінованої терапії МТХ і ГК вона досягалася швидше (через 5 міс), ніж за умов монотерапії МТХ (через 11 міс).

Результати дослідження IMPROVED (**Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease**) також свідчать про надзвичайно високу ефективність МТХ при ранньому РА [54]. У дослідження включили 243 пацієнти з раннім РА і 152 пацієнти із недиференційованим артритом. Усі пацієнти отримували МТХ у дозі 25 мг/тиж у поєднанні з ГК (стартова доза 60 мг/добу зі швидким зниженням дози по 7,5 мг/тиж). Через 4 міс клінічна ремісія була досягнута у 61% пацієнтів (критерії ACR/EULAR'2010) з РА та у 58% пацієнтів із недиференційованим артритом. Примітно, що частота ремісії була вищою у АЦЦП-позитивних пацієнтів (66%), ніж у АЦЦП-негативних (51%). Єдине, що привертало увагу в цьому дослідженні, це висока частота розвитку небажаних побічних ефектів (56%). Автори вважають, що це було пов'язано з прийомом високої дози ГК.

Ще одне дослідження підтвердило високу дієвість МТХ [9]. Його дизайн нагадує дослідження DREAM. У дослідження було залучено 121 пацієнта з раннім РА; лікування проводилося згідно із протоколом T2T. Стратегія включала застосування МТХ у максимальній дозі 20 мг/тиж та комбіновану терапію МТХ з адалімумабом або МТХ з етанерцептом; за необхідності призначалися низькі дози ГК. Через 12 міс 60,3% пацієнтів досягли ремісії чи низької активності при монотерапії МТХ (24,8% за критеріями ACR/EULAR'2010) та 39,7% — при комбінованій терапії МТХ та інгібіторами ФНП-альфа. Слід зауважити, що єдиним предиктором ремісії у цьому дослідженні був ранній початок терапії (не пізніше 3 міс від дебюту захворювання).

Таким чином, не викликає сумнівів висока ефективність МТХ як стартового препарату при лікуванні РА у досягненні ремісії та важливого й обов'язкового компонента комбінованої терапії з іншими БПЗП, ГК чи біологічними засобами. За даними систематичного огляду, що охоплював

97 РКД та 14 159 пацієнтів, МТХ дієво і більш сильно контролює симптоми РА і прогресування деструкції суглобів, ніж інші БПЗП (ES=1,42; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,65–2,18) [26]. МТХ також виявляє нижчу токсичність, ніж інші БПРП, за винятком гідроксихлорохіну [20]. Таким чином, оскільки, згідно з рекомендаціями EULAR, лікування РА слід починати якомога раніше, старт фармакотерапії РА рекомендується починати саме з МТХ [11].

Однак досі широко дискутуються питання стартової дози МТХ та темпів ескалації дози до максимальної. На сьогодні вважається, що максимальна доза МТХ для лікування хворих на РА не повинна перевищувати 30 мг/тиж, оскільки є тільки одна-єдина наукова робота, в якій показано відсутність збільшення вираженості ефекту при подальшому підвищенні дози, і на яку всі посилаються [27]. Необхідно додати, що середня тривалість РА у хворих, включених в дослідження, становила 10 років.

Згідно з нещодавно опублікованими мультинаціональними рекомендаціями щодо раціонального застосування МТХ при РА у рамках ініціативи 3E — Evidence, Expertise, Exchange, пероральний МТХ має бути стартовим препаратом у дозі 10–15 мг/тиж; з наступною ескалацією дози 5 мг кожні 2–4 тиж до 20–30 мг/тиж залежно від клінічної реакції і переносимості; парентеральне призначення МТХ повинно розглядатися у разі недостатньої клінічної відповіді або непереносимості [51].

Якщо строго слідувати цим рекомендаціям, то доза МТХ 20 мг/тиж буде досягнута через 2–3 міс, а максимальна доза (30 мг/тиж) — відповідно через 4–5 міс, тобто період, упродовж якого можливе досягнення мети лікування — ремісії чи низької активності. Однак, згідно із рекомендаціями ACR/EULAR, огляд пацієнта і зміни тактики лікування проводяться кожні 3 міс. Задля підвищення дози кожні 2–4 тиж потрібно частіше оглядати пацієнта та моніторувати ефективність препарату і появу можливих побічних ефектів. Водночас не можна виключити, що таблетована форма МТХ не завжди «встигає» виявити свої терапевтичні властивості за 2–4 тиж лікування, для цього зазвичай потрібні більш тривалий період або перехід на ін'єкційну форму.

A. Balsa і співавтори [5] на підставі даних систематичного літературного огляду і думки експертів рекомендують починати лікування МТХ з 20–25 мг/тиж або, починаючи з дози 7,5–10 мг/тиж, щотижнево підвищувати дозу і доводити її до 20–25 мг/тиж, і при недостатній ефективності переводити пацієнта на підшкірне введення препарату.

Спеціально проведене 12-місячне проспективне рандомізоване дослідження [35] з оцінки небажаних реакцій при застосуванні двох стартових доз МТХ — 15 мг/тиж перорально з наступним підвищенням дози у разі необхідності (група А) та 25 мг/тиж з наступним зниженням дози у разі досягнення мети (група В) — продемонструвало, що препарат був відмінений через небажані реакції

у 16% пацієнтів групи А і у 18% — у групі В. Висока стартова доза МТХ асоціювалася з вищою частотою мінімальних небажаних реакцій, ніж низька: частіше виникали шлунково-кишкові побічні реакції (відповідно 28 і 17%), підвищення рівнів трансаміназ (відповідно 47 і 39%).

За думкою експертів, швидке підвищення дози МТХ (на 5 мг/міс) до 20–25 мг/тиж асоціюється з більш високою ефективністю і вищою частотою небажаних реакцій порівняно з більш повільним підвищенням дози МТХ (на 5 мг/3 міс) [50].

Необхідно також зазначити, що при проведенні РКД використовувалися різні стартові дози МТХ та різні підходи до корекції доз. Наприклад:

- у дослідженні BeSt призначали стартову дозу МТХ 15 мг/тиж, підвищуючи її до 25–30 мг/тиж; у разі комбінації з інфліксимабом призначали відразу дозу 25–30 мг/тиж [21];
- у дослідженні G.S. Hazlewood та співавторів [23] використовувалася найбільш висока стартова доза ін'єкційної форми МТХ (при монотерапії) — 25 мг/тиж;
- у дослідженні IMPROVED застосовували також високу стартову дозу МТХ 25 мг/тиж поєднано із ГК [54];
- у дослідженні ASPIRE вказано, що в цілому необхідно мінімум 6–8 тиж для досягнення клінічного ефекту, тому відібраним для дослідження пацієнтам ще до включення призначали до трьох доз МТХ. Препарат приймали перорально, починаючи з 7,5 мг/тиж, із поступовим підвищенням дози (на 2,5 мг/тиж кожні 1–2 тиж) до 15 мг/тиж до 4-го тижня терапії та 20 мг/тиж до 8-го тижня. Отже, стартова доза становила 7,5 мг/тиж, максимальна — 20 мг/тиж [40];
- у дослідженні SWEFOT пацієнти із РА тривало отримували монотерапію МТХ у дозі 20 мг/тиж зі старту. При цьому рекомендована доза 25 мг/тиж так і не була досягнута. Через 1 рік 59,6% пацієнтів досягли ремісії, через 2 роки — 71,8%.

Отже, необхідні подальші дослідження щодо вивчення можливості стандартизації дозування (призначення цільових доз) і застосування різних лікарських форм МТХ для оптимізації результатів лікування у хворих на РА.

Останніми роками з'явилася можливість підшкірного застосування МТХ у пацієнтів із РА. Теоретичним обґрунтуванням можливості підшкірного введення є більш висока і більш стабільна біодоступність МТХ порівняно із пероральною формою. Це має неабияке значення при введенні високих доз МТХ та швидкій ескалації [15, 41].

У дослідженні L.K. Stamp і співавторів [41] продемонстровано, що переведення пацієнтів з РА із пероральної форми МТХ на підшкірну призводить до збільшення накопичення довгих ланцюгів глутамінованих форм МТХ (МТПГ) в еритроцитах, що корелює зі зниженням активності РА. При цьому саме утворення довгих ланцюгів МТПГ зумовлює більш виражене пригнічення біосинтезу пу-

ринів, що розглядається як один із основних механізмів протизапальної дії МТХ.

Слід враховувати, що переведення з парентерального на пероральне лікування МТХ у тій самій дозі викликає загострення РА у середньому через 6 тиж. Медіана DAS28 за цей період збільшувалася з 1,8 до 4,9; зворотне переведення цих пацієнтів на парентеральне введення МТХ викликало покращання стану, через 2 міс медіана DAS28 знижувалася до 3,4 [33]. За даними J.Wegrzyn і співавторів [53], переведення пацієнтів з парентерального на пероральний прийом МТХ призводило до підвищення клінічної активності РА (інтенсивність болю і припухлості суглобів, тривалість ранкової скутості, збільшення потреби у НПЗП) у 49–71% пацієнтів, а також до розвитку побічних ефектів, таких як нудота (48%) та підвищення рівнів трансаміназ (16%).

Деякі пацієнти не відповідають навіть на високі дози МТХ, призначені перорально, що може бути пов'язано з його недостатньою абсорбцією у травному тракті; у таких випадках біодоступність МТХ можна підвищити, застосовуючи препарат підшкірно, при цьому збільшується вираженість лікувального ефекту [7]. Дані клінічних досліджень також засвідчують більш високу ефективність і нижчу токсичність парентеральної і особливо підшкірної форми МТХ порівняно з пероральною.

Дієвість «переключення» з перорального прийому МТХ на підшкірне введення переконливо продемонстровано у дослідженні CAMERA (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial). CAMERA — це дворічне рандомізоване відкрите проспективне дослідження, дизайн якого відповідав стратегії T2T, а саме призначення МТХ (7,5 мг/тиж) перорально зі швидкою ескалацією дози (по 5 мг/тиж) до досягнення клінічної ремісії і максимальної дози (30 мг/тиж).

Серед 151 пацієнта, включеного у дослідження, 57 потребували призначення підшкірного МТХ (через недостатню ефективність пероральної форми чи побічні реакції). Через 1 міс після «переключення» з перорального прийому на підшкірний у пацієнтів відзначено зниження індексу DAS28 (у середньому на 0,3 од.; $p < 0,05$). У подальшому DAS28 продовжував знижуватися на 0,5 од. упродовж наступних 4 міс терапії [3, 50].

Безумовно цікавим і важливим є дослідження CATCH (The Canadian early Arthritis Cohort), де порівнювалася ефективність підшкірного введення МТХ (>20 мг/тиж) як першого DMARD, пероральної форми МТХ та інших стандартних DMARDs. CATCH — це проспективне багатоцентрове спостережувальне дослідження, до якого включено 898 пацієнтів із раннім РА [13]. Частота розвитку ремісії за DAS28 у пацієнтів, які отримували підшкірно МТХ, була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів, що стартували з інших DMARDs: так, при застосуванні підшкірного МТХ через 12 міс DAS28 <2,6 досягли 53% пацієнтів, у разі застосування інших DMARDs — 40% ($p = 0,04$).

А найбільш ґрунтовним і показовим є багаточентрове дослідження J. Braun та співавторів [10]. У дослідженні було залучено 384 пацієнти з раннім активним РА, які раніше не отримували МТХ. Згідно із дизайном дослідження, пацієнти були поділені на 2 групи: I група отримувала МТХ перорально (15 мг/тиж), II група — МТХ підшкірно (15 мг/тиж). Через 16 тиж пацієнтів з неефективністю перорального МТХ (відсутність ефекту за ACR20) «переключали» на підшкірний МТХ в тій самій дозі; а пацієнтам, що не відповіли на 15 мг МТХ, введеного підшкірно, підвищували дозу до 20 мг/тиж.

Через 24 тиж досягли ремісії за DAS28 34% пацієнтів, які отримували МТХ підшкірно, і тільки 24% пацієнтів, що отримували пероральний МТХ. При цьому 41% пацієнтів з РА відповіли на терапію пероральним МТХ за критеріями ACR70; 33% — у групі перорального застосування препарату. При цьому зміна способу прийому МТХ (перехід з перорального на підшкірний) дозволила досягти вищого клінічного ефекту, ніж підвищення дози перорального МТХ.

Незважаючи на ці переваги, парентеральний МТХ на практиці використовується недостатньо [42]. Декілька досліджень продемонстрували, що терапія МТХ у пацієнтів із РА стала менш інтенсивною та менш тривалою після впровадження біологічних препаратів (bDMARDs) [6]. Менш ніж 30% пацієнтів з РА були переведені на парентеральний МТХ після неефективності перорального МТХ в США, але причина цього залишається невідомою [30, 43, 44]. Незважаючи на широке застосування МТХ, мало відомо про ставлення пацієнтів до терапії МТХ при РА, зокрема про бар'єри та фактори, що зумовлюють низьку частоту застосування його в парентеральній формі [42].

Попередні якісні дослідження були зосереджені на сприйнятті пацієнтів щодо ін'єкційних bDMARDs. У недавньому якісному дослідженні [52] проблеми зберігання, проблеми з голками та труднощі введення були визначені як перешкоди для застосування ін'єкційних bDMARDs. Повідомлялося, що страх перед ін'єкцією та біль, пов'язаний з ін'єкцією, є основними перешкодами для використання парентеральної терапії МТХ у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом [24, 38].

Нещодавно проведене дослідження J.M. Tap зі співавторами [42] показало, що найчастіше згадуваною перешкодою для застосування парентерального МТХ були труднощі з використанням ін'єкційного пристрою, особливо зняття ковпачка/пробки. Дійсно, пацієнти з РА можуть мати функціональні обмеження, знижену спритність і силу захоплення, що може бути значною перешкодою для використання ін'єкційних препаратів. Підвищення доступності простих у використанні ін'єкційних пристроїв може потенційно усунути цей бар'єр і страх перед голками [47].

Окрім функціональних обмежень учасники дослідження мали упереджене негативне ставлен-

ня до ін'єкційного МТХ (афективне ставлення), що могло посилити поведінку уникання ін'єкції МТХ [46]. Для медичних працівників важливо протистояти будь-яким міфам або хибним уявленням про те, що ін'єкції МТХ використовуються лише для лікування раку [2], обговорюючи зі своїми пацієнтами, що для парентерального введення МТХ є вагоме обґрунтування, наприклад, полегшення навантаження на пацієнтів, які мають проблеми з ковтанням або розлади шлунково-кишкового тракту, а також більш висока ефективність.

У 2018 р. опубліковані рекомендації щодо застосування парентеральної форми МТХ при ревматичних захворюваннях [43]. У цих рекомендаціях відзначено, що біодоступність парентерального МТХ є вищою за біодоступність МТХ при пероральному введенні, особливо при дозах ≥ 15 мг/тиж (рівень доказовості 2b; GR B-C; LA 100%).

У пацієнтів, які раніше не отримували МТХ, клінічна ефективність парентеральної форми є вищою, ніж пероральний прийом (у дозах 15 мг/тиж) (рівень доказовості 1b; GR A; LA 94%). У пацієнтів із неадекватною відповіддю на пероральний МТХ (15 мг/тиж) підвищення дози парентеральним шляхом є клінічно більш ефективним (рівень доказовості 2a; GR B; LA 94%).

Профіль безпеки та переносимості МТХ при парентеральному введенні подібний до того, що відзначається при пероральному введенні (рівень доказовості 1b; GR B; LA 100%). Рекомендується розглянути можливість застосування парентерального МТХ у пацієнтів із високоактивним захворюванням і тих, хто погано дотримувався перорального лікування, приймав декілька препаратів або страждав на ожиріння, а також для запобігання помилкам у дозуванні, завжди беручи до уваги переваги пацієнта (рівень доказовості 4; рівень реабілітації; LA 100%).

Рекомендується дотримуватися тих самих показань щодо початкової дози, а також підвищення та зниження, що застосовуються до пероральної форми (рівень доказовості 5; GR D; LA 81%). Панель експертів рекомендує дозу до 25–30 мг/тиж парентерального МТХ (рівень доказовості 5; стандартна норма; LA 88%). Згідно з наявними фармакокінетичними даними, еквівалентність пероральної та парентеральної доз буде однаковою до 15 мг; для 20 мг перорального МТХ еквівалентна доза парентерального МТХ становитиме 15 мг, а для 25 мг перорального МТХ — 20 мг парентерального МТХ (рівень доказовості 2b; GR B; LA 100%).

Отже, МТХ, як і раніше, займає центральне місце у рекомендаціях щодо лікування РА не тільки в якості монотерапії, але і як препарат вибору для комбінованої терапії на всіх етапах лікування. МТХ є єдиним препаратом, що може застосовуватися для вторинної профілактики РА, сповільнюючи перехід недиференційованого артриту в РА та індукуючи ремісію при ранньому РА. Викорис-

тання підшкірної форми МТХ дозволяє підвищити ефективність монотерапії МТХ і повинно стати обов'язковим компонентом інтенсивної стратегії лікування РА на всіх стадіях захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Коваленко В.Н., Головач І.Ю., Борткевич О.П.** (2011) Индивидуализация лечения ревматоидного артрита: курс на достижение оптимальных результатов. Укр. ревматол. журнал; 45(3): 5–15.
2. **Arnold M.H., Bleasel J., Haq I.** (2016) Nocebo effects in practice: methotrexate myths and misconceptions. *Med. J. Aust.*; 205: 440–442. doi: 10.5694/mja16.00965.
3. **Bakker M.F., Jacobs J.W., Welsing P.M. et al.** (2010) Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann. Rheum. Dis.*; 69(10): 1849–1852. doi: 10.1136/ard.2009.124065.
4. **Bakker M.F., Jacobs J.W., Welsing P.M. et al.** (2012) Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*; 156(5): 329–339. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
5. **Balsa A., Garcia-Arias M.** (2010) Is there a place for nonbiological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis? *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*; 2(6): 307–313. doi: 10.1177/1759720X10384434.
6. **Bello A.E., Perkins E.L., Jay R. et al.** (2017) Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol.*; 9: 67–79. doi: 10.2147/OARRR.S131668.
7. **Bingham S.J., Buch M.H., Lindsay S. et al.** (2003) Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*, Vol. 42(8): 1009–1010.
8. **Bos W., Dijkmans B., Boers M. et al.** (2010) Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann. Rheum. Dis.*; 69(3): 571–574. doi: 10.1136/ard.2008.105767.
9. **Bosello S., Fedele A.L., Peluso G. et al.** (2011) Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann. Rheum. Dis.*; 70(7): 1292–1295. doi: 10.1136/ard.2010.142729.
10. **Braun J., Kastner P., Flaxenberg P. et al.** (2008) Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthr. Rheum.*; 58(1): 73–81. doi: 10.1002/art.23144.
11. **Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Cutolo M. et al.** (2017) Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat. Rev. Rheumatol.*; 13(7): 443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
12. **Burmester G.R., Pope J.E.** (2017) Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*; 389(10086): 2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
13. **Bykerk V.P., Rowe D.S., Thorne C. et al.** (2010) Increased remission rates in patients receiving early optimal doses of parental methotrexate vs other therapeutic strategies from a nationwide early rheumatoid cohort. *Ann. Rheum. Dis.*; 69 (Suppl. 3): 65.
14. **Chatzidionysiou K., Emamikia S., Nam J. et al.** (2017) Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*; 76(6): 1102–1107. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210711.
15. **Dalrymple J.M., Stamp L.K., O'Donnell J.L. et al.** (2008) Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*; 58(11): 3299–3308. doi: 10.1002/art.24034.
16. **Ding Q., Hu W., Wang R. et al.** (2023) Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.*; 8(1): 68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9.
17. **Emery P., Durez P., Dougados M. et al.** (2010) Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann. Rheum. Dis.*; 69(3): 510–516. doi: 10.1136/ard.2009.119016.
18. **Fan J., Luo J., Yan C. et al.** (2017) Methotrexate, combined with cyclophosphamide attenuates murine collagen induced arthritis by modulating the expression level of Breg and DCs. *Mol Immunol.*; 90: 106–117. doi: 10.1016/j.molimm.2017.07.001.
19. **Firestein G.S.** (2018) Pathogenesis of rheumatoid arthritis: the intersection of genetics and epigenetics. *Trans Am. Clin. Climatol. Assoc.*; 129: 171–182.
20. **Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewé R. et al.** (2010) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*; 69(6): 1004–1009. doi: 10.1136/ard.2009.127225.
21. **Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al.** (2008) Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*; 58 (Suppl. 2): 126–135. doi: 10.1002/art.23364.
22. **Györi D.S., Mócsai A.** (2020) Osteoclast Signal Transduction During Bone Metastasis Formation. *Front Cell Dev. Biol.*; 8: 507. doi: 10.3389/fcell.2020.00507.
23. **Hazlewood G.S., Thorne J.C., Pope J.E. et al.**; CATCH Investigators (2016) The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*; 75(6): 1003–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504.
24. **Jacobse J., Ten Voorde W., Rissmann R. et al.** (2019) The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *Eur. J. Pediatr.*; 178: 17–20. doi: 10.1007/s00431-018-3286-8.
25. **Jekic B., Maksimovic N., Damjanovic T.** (2019) Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*; 20(17): 1235–1245. doi: 10.2217/pgs-2019-0121.
26. **Kuriya B., Arkema E.V., Bykerk V.P. et al.** (2010) Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann. Rheum. Dis.*; 69(7): 1298–1304. doi: 10.1136/ard.2009.118307.
27. **Lambert C.M., Sandhu S., Lochhead A. et al.** (2004) Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*; 50(2): 364–371. doi: 10.1002/art.20167.
28. **Machold K.P., Landewé R., Smolen J.S. et al.** (2010) The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*; 69(3): 495–502. doi: 10.1136/ard.2009.122473.
29. **Noack M., Miossec P.** (2019) Effects of Methotrexate Alone or Combined With Arthritis-Related Biotherapies in an in vitro Co-culture Model With Immune Cells and Synoviocytes. *Front Immunol.*; 10: 2992. doi: 10.3389/fimmu.2019.02992.
30. **O'Dell J.R., Cohen S.B., Thorne J.C. et al.** (2018) Treatment of rheumatoid arthritis in the USA: premature use of tumor necrosis factor inhibition and underutilization of concomitant methotrexate. *Open Access Rheumatol.*; 10: 97–101.
31. **Pan S., Stamp L.K., Duffell S.B. et al.** (2014) Assessment of the relationship between methotrexate polyglutamates in red blood cells and clinical response in patients commencing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacokinet.*; 53(12): 1161–70. doi: 10.1007/s40262-014-0179-5.
32. **Pincus T., Cronstein B., Braun J.** (2010) Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin. Exp. Rheumatol.*; 28(5 Suppl. 61): S1–2.

33. **Rosin A., Schapira D., Balbir-Gurman A. et al.** (2002) Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.*; 61(8): 756–7. doi: 10.1136/ard.61.8.756.

34. **Salem B., Mackie S., Quinn M. et al.** (2008) Does the use of tumor necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*; 67(8): 1178–80. doi: 10.1136/ard.2007.084269.

35. **Schnabel A., Reinhold-Keller E., Willmann V. et al.** (1994) Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*; 14(1): 33–38.

36. **Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al.** (2014) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.*; 73(3): 492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.

37. **Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al.** (2023) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.*; 82(1): 3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.

38. **Sørensen K., Skirbekk H., Kvarstein G. et al.** (2020) Children's fear of needle injections: a qualitative study of training sessions for children with rheumatic diseases before home administration. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 18: 13.

39. **Spurlock C.F. 3rd, Tossberg J.T., Fuchs H.A. et al.** (2012) Methotrexate increases expression of cell cycle checkpoint genes via JNK activation. *Arthritis Rheum.*; 64(6): 1780–9. doi: 10.1002/art.34342.

40. **St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al.** (2004) Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.*; 50(11): 3432–43. doi: 10.1002/art.20568.

41. **Stamp L.K., Barclay M.L., O'Donnell J.L. et al.** (2011) Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*; 38(12): 2540–7. doi: 10.3899/jrheum.110481.

42. **Tan J.M., Reeve E., Fraser L. et al.** (2023) Barriers and Enablers in the Use of Parenteral Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients: A Scoping Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 75(11): 2306–2315. doi: 10.1002/acr.25141.

43. **Tornero-Molina J., Calvo Alen J., Ballina J. et al.** (2018) Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. *Reumatol. Clin. (Engl Ed)*; 14(3): 142–149. doi: 10.1016/j.reuma.2016.12.001.

44. **Tornero-Molina J., Andreu J.L., Martín-Martínez M.A. et al.** (2019) Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in Spain: subanalysis of the ARExcellence Project. *Reumatol. Clin. (Engl Ed)*; 15: 338–42.

45. **Torres R.P., Santos F.P., Branco J.C.** (2022) Methotrexate: Implications of pharmacogenetics in the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis. *ARP Rheumatol.*; 1(3): 225–229.

46. **Townsend A., Backman C.L., Adam P. et al.** (2013) A qualitative interview study: patient accounts of medication use in early rheumatoid arthritis from symptom onset to early postdiagnosis. *BMJ Open*; 3: e002164.

47. **Van den Bemt B.J., Gettings L., Domanska B. et al.** (2019) A portfolio of bio-logic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience. *Drug Deliv.*; 26: 384–92.

48. **Van Dongen H., van Aken J., Lard L.R. et al.** (2007) Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr. Rheum.*; 56(5): 1424–32. doi: 10.1002/art.22525.

49. **Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M. et al.** (2011) Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.*; 63(10): 2865–72. doi: 10.1002/art.30494.

50. **Verstappen S.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al.** (2007) Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann. Rheum. Dis.*; 66(11): 1443–9. doi: 10.1136/ard.2007.071092.

51. **Visser K., Katchamart W., Loza E. et al.** (2009) Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann. Rheum. Dis.*; 68(7): 1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474

52. **Voshaar M., Vriesekolk J., van Dulmen S. et al.** (2016) Barriers and facilitators to disease-modifying antirheumatic drug use in patients with inflammatory rheumatic diseases: a qualitative theory-based study. *BMC Musculoskelet Disord.*; 17: 442.

53. **Wegrzyn J., Adeleine P., Miossec P.** (2004) Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*; 63(10): 1232–4. doi: 10.1136/ard.2003.011593.

54. **Wevers-de Boer K., Visser K., Heimans L. et al.** (2012) Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann. Rheum. Dis.*; Sep; 71(9): 1472–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736.

55. **Xiong S., Song D., Xiang Y. et al.** (2020) Reactive oxygen species, not Ca²⁺, mediates methotrexate-induced autophagy and apoptosis in spermatocyte cell line. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*; 126(2): 144–152. doi: 10.1111/bcpt.13306.

56. **Zhao Z., Hua Z., Luo X. et al.** (2022) Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomed. Pharmacother.*; 150: 113074. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113074.

57. **Zhu M., Ding Q., Lin Z. et al.** (2023) New Targets and Strategies for Rheumatoid Arthritis: From Signal Transduction to Epigenetic Aspect. *Biomolecules.*; 13(5): 766. doi: 10.3390/biom13050766.

EVIDENCE OF EFFECTIVENESS AND THE PLACE OF METHOTREXATE IN MODERN STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I. Yu. Golovach

Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv

Abstract. *Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory rheumatic disease, the characteristic feature of which is a progressive course with the formation of deformations and severe functional disorders of the musculoskeletal system. The treatment of rheumatoid arthritis and its improvements in the last two decades have been breath taking and a true paradigm of success in medicine. The review article presents the evolution of studies devoted to the study of the effectiveness of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. An analysis of clinical trials at different stages of rheumatoid arthritis — from preclinical arthritis to the advanced stage of the disease — was carried out. The results of numerous randomized clinical trials, their meta-analysis, and the experience of using the drug in real clinical practice testify to the high efficiency and good tolerability of methotrexate monotherapy in the early and advanced stages of rheumatoid arthritis, as well as in combination with other basic antirheumatic*

drugs and drugs of biological action. These data added to methotrexate the status of «gold standard» and «anchor drug» in the treatment of rheumatoid arthritis and conducting combined therapy. The rational use of methotrexate as a starting disease-modifying drug or a component of combined therapy is a key position of the modern T2T strategy for the management of patients with rheumatoid arthritis. Methotrexate is the only drug that can be used for the secondary prevention of rheumatoid arthritis, slowing the transition of undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis and inducing remission in early rheumatoid arthritis. The use of the subcutaneous form of methotrexate allows to increase the effectiveness of monotherapy

and should become a mandatory component of an intensive strategy for the treatment of rheumatoid arthritis at all stages of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, treatment, treatment strategy to the goal, remission, efficacy, parenteral methotrexate.

Адреса для листування:

Головач Ірина Юріївна — доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, керівник центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (Київ)
E-mail: golovachirina@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Доказово: коли слід призначити противірусні засоби при COVID-19?

Одне з найважливіших показань в оновлених рекомендаціях S3 Асоціації наукових медичних товариств Німеччини (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften — AWMF) щодо лікування пацієнтів з COVID-19 є вужчим, ніж у попередній версії. Так, відповідно до 9-ї версії настанови (опублікована 31 січня) тільки пацієнти з високим ризиком тяжкого перебігу повинні отримувати ранню медикаментозну терапію (рівень рекомендацій В). Для цього застосовують або препарат нірматрелвіру/ритонавіру (Paxlovid®) у формі таблеток протягом 5 днів, або інфузії ремдесивіру (Veklury®) впродовж 3 днів.

У попередній версії настанови ранню противірусну терапію зазвичай рекомендували за наявності факторів ризику тяжкого перебігу, наприклад, для осіб віком від 65 років.

«У повсякденній медичній практиці рішення «за» або «проти» противірусної терапії має ґрунтуватися на індивідуальному профілі ризику, зокрема статусі імунізації та супутніх захворюваннях», — йдеться в оновленій настанові. Вибір засобу залежить від наявності протипоказань, стану госпіталізації та індивідуального ризику пацієнта.

Згідно з поточними оцінками, до групи високого ризику входять пацієнти після трансплантації органів, терапії антитілами до В-клітин (особливо якщо пул В-клітин не відновлений), під час терапії CART-клітинами або у стані вираженої імуносупресії (наприклад під час поточної хіміотерапії, при тяжких формах імунodefіциту, які порушують противірусний імунітет, після аутологічної або алогенної трансплантації стовбурових клітин до імунологічного відновлення).

Так, цю рекомендацію більше не використовують виключно в осіб віком 65 років чи старше або через наявність супутніх захворювань, таких як ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, хронічні захворювання легень, печінки або нирок, активна онкопатологія, трисомія за 21-ю хромосомою та інших хронічних захворювань. Ці люди належать до групи середнього ризику.

Зміна відповідає останньому оновленню рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо лікування COVID-19. Там також є наполеглива (strong) рекомендація щодо застосування нірматрелвіру/ритонавіру на ранній стадії інфекції при нетяжкому перебігу, лише якщо існує високий ризик госпіталізації. Якщо ризик середній, препарат рекомендують лише помірно/умовно (conditional). Лікування нірматрелвіром/ритонавіром не рекомендується для всіх інших пацієнтів без вищезгаданих факторів ризику. ВООЗ оцінює ступінь ризику в наступний спосіб:

- пацієнти з високим ризиком (6%) госпіталізації включають пацієнтів з діагностованими синдромами імунodefіциту, тих, хто переніс трансплантацію солідних органів і отримує імунодепресанти, а також пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, які отримують імунодепресанти;
- пацієнти з помірним ризиком (3%) госпіталізації — це особи віком старше 65 років, з ожирінням, цукровим діабетом та/або хронічними серцево-легеневими захворюваннями, хронічними хворобами нирок або печінки, активною онкопатологією, обмеженими можливостями та супутніми захворюваннями;
- пацієнти з низьким ризиком (0,5%) госпіталізації включають тих, хто не має ні середнього, ні високого ризику. Більшість пацієнтів мають низький ризик.

А якщо хвороба прогресує? Згідно з німецькими рекомендаціями, в пізній фазі тяжкого перебігу COVID-19 увага клініцистів зосереджена на надмірній імунній реакції, тому тут застосовують імунomodulatory речовини, йдеться в настанові. Якщо вже є потреба в кисні через пневмонію або тяжкий перебіг хвороби, пацієнти мають отримувати декса-метазон протягом 10 днів. Крім того, можна розглянути можливість лікування ремдесивіром протягом 5–10 днів. Терапія антагоністом інтерлейкіну-6 тоцилізумабом є варіантом, лише якщо захворювання швидко прогресує.

За матеріалами register.awmf.org, www.who.int