

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

# Метотрексат як базовий препарат у лікуванні ревматоїдного артриту: докази ефективності та оптимального дозування

**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. За останні десятиріччя відбулися серйозні зміни у підходах до ведення хворих на РА, що дозволило істотно покращити результати лікування і поставити нову високу мету – досягнення клінічної ремісії.**



У XXI ст. зазнала змін парадигма лікування РА, і запропоновано сучасну концепцію фармакотерапії РА, що отримала назву «лікування до досягнення мети» – Treat to Target (T2T) (рис. 1). Рання агресивна терапія, спрямована на контроль симптомів РА,

дозволяє досягти ремісії – основної мети лікування РА. Досягнення ремісії (чи низької активності) надзвичайно важливе з позиції попередження структурної деструкції суглобів, збереження фізичної активності і запобігання інвалідизації. Концепція T2T ґрунтується на таких принципах:

- метою лікування є досягнення повної (або принаймні часткової) ремісії;
- задля досягнення цієї мети терапія базисними протизапальними препаратами (БПЗП), насамперед метотрексатом (MTX), має розпочинатися якомога раніше, бажано впродовж перших 3 міс від початку лікування;
- терапія має бути максимально активною, 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 стандартної терапії БПЗП показано призначення біологічної терапії.

Його протизапальні властивості продемонстровані в численних експериментальних дослідженнях і підтверджені в реальній клінічній практиці. У наш час MTX, зокрема при застосуванні його в низьких дозах, розглядається не як антипроліферативний (імуносупресивний) агент, а як представник нового класу нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), протизапальний ефект якого пов'язаний не з блокадою синтезу простагландинів (як у класичних НПЗП), а із стимуляцією вивільнення адезинину у вогнищі запалення.

Проведені в останні роки дослідження PROMPT, IMPROVED, DREAM, CAMERA, CAMERA-II та інші змінили позиції MTX як базового і стартового препарату в лікуванні РА (табл. 1).

Принципово важливими і значущими є дані, що стосуються застосування MTX при недиференційованому і ранньому артриті. Результати дослідження PROMPT (PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) свідчать, що лікування MTX сповільнює прогресування раннього («ймовірного») РА у вірогідний. У цьому рандомізованому дослідженні, до участі в якому залучили 110 пацієнтів із недиференційованим артритом, було 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**

У дослідженні, що проводилося в рамках програми DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring), вивчалася можливість реалізації сучасної стратегії T2T у клінічній практиці. У дослідженні взяли участь 534 пацієнти з дуже раннім і активним РА. Лікування розпочинали з дози MTX 15 мг/тиж зі швидкою ескалацією дози до 25 мг/тиж. За недостатньої ефективності MTX до схеми терапії послідовно додавали сульфасалазин, адалімумаб і інфліксимаб у комбінації з MTX. Через 6 міс у 47% хворих вдалося досягти ремісії за критеріями DAS28 <2,6; низька чи помірна активність спостерігалася у 19,4 і 29,1% пацієнтів відповідно, а через 12 міс лікування – у 51, 14,7 і 24,9% обстежених відповідно. За критеріями ремісії EULAR через 6 міс добрий ефект зареєстровано у 57,6% хворих, помірний – у 28,3%; через 12 міс – у 67,9 і 23,9% пацієнтів відповідно. Ремісія (за критеріями ACR/ EULAR 2010) настала у 32,0% хворих через 6 міс терапії і в 46,4% – через 12 міс. Середній час до досягнення ремісії на тлі лікування становив 25,3 тижня. Результати дослідження DREAM свідчать, що саме активне застосування MTX дозволило істотно підвищити ефективність терапії РА порівняно з контрольною групою пацієнтів, що отримували лікування згідно зі стандартами рутинної клінічної практики. Ці дані підтверджують високу ефективність MTX щодо розвитку ремісії при ранньому РА. При цьому необхідність у використанні препаратів біологічної дії виникла лише у 10% хворих. Отже, у повсякденній практиці **комбінована терапія з MTX виявилася більш ефективною порівняно з монотерапією антагоністами ФНП або комбінованою терапією іншими БПЗП, що свідчить про важливу роль MTX як препарату вибору для поєднання з біологічними агентами.** MTX, як і раніше, залишається основним препаратом для лікування РА, а його призначення у складі комбінованої терапії дозволяє знизити імуногенність у хворих на РА, які отримують біологічні агенти.

У дослідженні CAMERA-II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial-II) продемонстровано ефект низьких доз ГК (10 мг преднізолону) в інтенсивній стратегії лікування MTX раннього РА. На тлі комбінованої терапії MTX і ГК порівняно із застосуванням монотерапії MTX істотніше знижувалася швидкість прогресування деструкції суглобів. Частота ремісії становила

високу ефективність MTX при ранньому РА. До участі в дослідженні залучили 243 пацієнтів з раннім РА і 152 хворих із недиференційованим артритом. Усі пацієнти отримували MTX у дозі 25 мг/тиж у поєднанні з ГК (стартова доза 60 мг/добу із швидким зниженням до 7,5 мг/тиж). Через 4 міс клінічної ремісії вдалося досягти у 61% хворих (критерії ACR/ EULAR 2010) із РА і у 58% пацієнтів із недиференційованим артритом. Слід зазначити, що частота досягнення ремісії була вищою в АЦП-позитивних хворих (66%), ніж у АЦП-негативних (51%). Єдине, що привертало увагу в цьому дослідженні, – висока частота розвитку побічних ефектів (56%). Автори вважають, що це було пов'язано з прийомом високої дози ГК.

Ще одне дослідження підтвердило високу ефективність MTX. Його дизайн нагадує дослідження DREAM. До випробування залучили 121 пацієнта з раннім РА; лікування проводили згідно з протоколом T2T. Стратегія включала застосування MTX у максимальній дозі 20 мг/тиж і комбіновану терапію MTX з адалімумабом або MTX з етанерцептом; за необхідності призначали низькі дози ГК. Через 12 міс 60,3% хворих досягли ремісії чи низької активності на тлі монотерапії MTX (24,8% за критеріями ACR/EULAR 2010) і 39,7% – при комбінованій терапії MTX та інгібіторами ФНП. Необхідно зауважити, що єдиним предиктором ремісії в цьому дослідженні був ранній початок лікування (не пізніше 3 міс від дебюту захворювання).

Таким чином, не викликає сумнівів висока ефективність MTX як стартового препарату лікування РА у досягненні ремісії та важливого й обов'язкового компонента комбінованої терапії з іншими БПЗП, ГК чи біологічними агентами. За даними систематичного огляду, що охоплював 97 рандомізованих клінічних досліджень і 14 159 пацієнтів, MTX більш дієво й ефективно контролює симптоми РА і прогресування деструкції суглобів, ніж інші БПЗП (ES=1,42; 95% довірчий інтервал 0,65–2,18). MTX також мала менша токсичність порівняно з іншими БПЗП, за винятком гідроксихлорохіну. Таким чином, оскільки згідно з рекомендаціями EULAR лікування РА слід розпочинати якомога раніше, як засіб стартової фармакотерапії РА рекомендовано саме MTX.

Однак досі широко дискутуються питання стартової дози MTX і темпів ескалації дози до максимальної.

На сьогодні вважається, що максимальна доза MTX для лікування хворих на РА не має перевищувати 30 мг/тиж, оскільки наявна тільки одна наукова робота, у якій показано відсутність наростання ефекту при подальшому збільшенні дози, і на це дослідження прийнято посилалися. Необхідно додати, що середня тривалість РА у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, становила 10 років.

Згідно з недавно опублікованими мультинаціональними рекомендаціями щодо раціонального використання MTX при РА в рамках ініціативи 3E (Evidence, Expertise, Exchange) пероральний MTX має бути стартовим препаратом у дозі 10–15 мг/тиж з наступною ескалацією дози 5 мг кожні 2–4 тижні до 20–30 мг/тиж залежно від клінічної реакції і переносимості; питання про парентеральне введення MTX слід розглядати у разі недостатньої клінічної відповіді або непереносимості пероральної форми. Якщо суворо дотримуватися цих рекомендацій, то доза MTX 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 захворювання. Однак згідно з рекомендаціями ACR/EULAR огляд пацієнта і зміни тактики терапії проводять кожні 3 міс. Задля підвищення дози кожні 2–4 тижні необхідно частіше оглядати

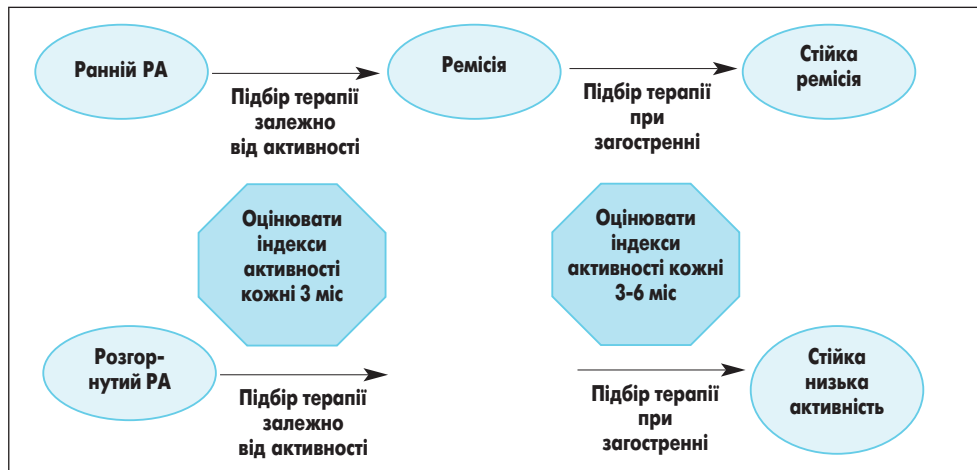


Рис. 1. Лікування РА до досягнення мети (стратегія T2T)

Результати численних рандомізованих клінічних досліджень, їх метааналіз, досвід застосування препарату в реальній клінічній практиці свідчать про високу ефективність і добру переносимість монотерапії MTX на ранній і розгорнутий стадії РА, а також у комбінації з іншими БПЗП і препаратами біологічної дії. Завдяки цим даним MTX отримав статус золотого стандарту і якірного препарату для лікування РА і проведення комбінованої терапії. **Раціональне використання MTX як стартового БПЗП чи компонента комбінованої терапії у разі недостатньої ефективності монотерапії MTX є ключовим положенням сучасної стратегії T2T ведення пацієнтів із РА.**

MTX належить до групи антиметаболітів, за структурою близький до фолієвої (птерилглютамінової) кислоти, від якої відрізняється заміною аміногрупи на карбоксильну групу в 4-му положенні птеридинової молекули і додаванням метилової групи в 10-му положенні 4-амінобензойної кислоти. Механізм дії MTX на сьогодні абсолютно розшифрований і добре відомий.

артритом при прогностично несприятливому АЦП-позитивному субтипі захворювання. Цікаво, що раннє призначення інших потужних протизапальних препаратів, таких як глюкокортикоїди (ГК), інфліксимаб, не попереджає прогресування недиференційованого артриту в ревматоїдний, а ефект абатаценту виявився подібним до дії MTX.

72 і 61%, але за умови використання комбінованої терапії MTX і ГК вона наставала швидше (через 5 міс), ніж у разі монотерапії MTX (через 11 міс).

Результати дослідження IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolone in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) також свідчать про надзвичайно

| Таблиця 1. 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<br>CAMERA-II<br>DREAM<br>IMPROVED<br>РКД тощо | Індукує розвиток ремісії у 20–60% пацієнтів<br>Посилює ефект біологічних препаратів<br>Підтримує ремісію після відміни біологічних препаратів |
| Розгорнутий РА                                       | РКД<br>і їх метааналіз                                 | Індукує розвиток ремісії у 15% пацієнтів<br>Посилює ефект біологічних препаратів<br>Підтримує ремісію після відміни біологічних препаратів    |
| Примітка: РКД – рандомізовані клінічні дослідження.  |                                                        |                                                                                                                                               |



хворого й моніторувати ефективність препарату і появу можливих побічних ефектів. Водночас не виключено, що таблетована форма MTX не завжди встигає проявити свої терапевтичні властивості за 2-4 тижні лікування, для цього зазвичай потрібен більш тривалий період або перехід на ін'єкційну форму.

А. Balsa і співавт. (2010) на підставі даних систематичного літературного огляду й думки експертів рекомендують розпочинати терапію MTX з дози 20-25 мг/тиж або 7,5-10 мг/тиж, щотижня збільшувати дозу і доводити її до 20-25 мг/тиж, у разі недостатньої ефективності переводити пацієнта на підшкірне введення препарату. Спеціально проведене 12-місячне проспективне рандомізоване дослідження, присвячене оцінці небажаних реакцій на тлі застосування двох стартових доз MTX — 15 мг/тиж перорально з наступним збільшенням дози до необхідності (група А) і 25 мг/тиж з наступним зменшенням дози у разі досягнення мети (група В), — продемонструвало, що препарат був відмінений через розвиток побічних ефектів у 16% пацієнтів групи А і у 18% — групи В. Висока стартова доза MTX зумовлювала більшу частоту мінімальних небажаних реакцій, ніж низька: найчастіше виникали побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (відповідно 28 і 17%), спостерігалось підвищення рівня трансаміназ (відповідно 47 і 39%).

На думку експертів, швидке збільшення дози MTX (на 5 мг/міс) до 20-25 мг/тиж асоціюється з більш високою ефективністю і більшою частотою небажаних реакцій порівняно з більш повільним підвищенням дози MTX (на 5 мг/3 міс).

Необхідно також зазначити, що під час проведення рандомізованих клінічних досліджень використовували різні стартові дози MTX та різні підходи до калібровки доз.

- У дослідженні BeSt призначали стартову дозу MTX 15 мг/тиж, збільшуючи її до 25-30 мг/тиж; у разі комбінації з інфліксимабом одразу застосовували дозу 25-30 мг/тиж.

- У дослідженні G.S. Hazlewood і співавт. (2012) використовували найвищу стартову дозу ін'єкційної форми MTX (при монотерапії) — 25 мг/тиж.

- У дослідженні IMPROVED застосовували також високу стартову дозу MTX — 25 мг/тиж у поєднанні з ГК.

- У дослідженні ASPIRE було вказано, що загалом необхідно мінімум 6-8 тижнів для досягнення клінічного ефекту, тому відібраним для дослідження пацієнтам ще до включення у випробування призначали до трьох доз MTX. Препарат використовували перорально, починаючи із 7,5 мг/тиж із поступовим збільшенням дози (на 2,5 мг/тиж кожні 1-2 тижні) до 15 мг/тиж до 4-го тижня терапії і 20 мг/тиж до 8-го тижня лікування. Отже, стартова доза становила 7,5 мг/тиж, максимальна — 20 мг/тиж.

- У дослідженні SWEFOT хворі на РА тривало отримували монотерапію MTX зі стартовою дозою 20 мг/тиж. 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 MTX для оптимізації результатів лікування у хворих на РА.

В останні роки з'явилася можливість підшкірного введення MTX у пацієнтів із РА. **Теоретичним обґрунтуванням цього є більш висока і стабільна біодоступність MTX, що вводиться підшкірно, порівняно з пероральною формою. Це має неабияке значення при використанні високих доз MTX і швидкій ескалації.** У дослідженні L.K. Stamp і співавт. (2011) було продемонстровано, що переведення хворих на РА з пероральної форми MTX на підшкірну супроводжується збільшенням нагромадження довгих ланцюгів глютамінованих форм MTX в еритроцитах, що корелює зі зниженням активності РА. При цьому саме утворення довгих ланцюгів глютамінованих форм MTX зумовлює більш виражене пригнічення біосинтезу пуринів, що розглядається як один з основних механізмів протизапальної дії MTX.

Слід ураховувати, що переведення з парентерального на пероральне лікування MTX у тій самій дозі викликає загострення РА в середньому через 6 тижнів. Медіана DAS28 за цей період збільшувалася з 1,8 до

4,9; зворотне переведення цих пацієнтів на парентеральне введення MTX викликало покращення, через 2 міс медіана DAS28 знижувалася до 3,4. За даними J. Wegzyn і співавт. (2004), **переведення хворих з парентерального на пероральний прийом MTX призводило до наростання клінічної активності РА (інтенсивність болю і припухлості суглобів, тривалість ранкової скрутості, збільшення потреби в НПЗП) у 49-71% пацієнтів, а також до розвитку побічних ефектів, таких як нудота (48%) і підвищення рівня трансаміназ (16%).**

Деякі хворі не відповідають навіть на високі дози MTX, призначені перорально, що може бути пов'язано з його недостатньою абсорбцією у травному тракті; у таких випадках біодоступність MTX можна збільшити, застосовуючи препарат підшкірно, при цьому наростає лікувальний ефект. Дані клінічних досліджень також свідчать про більш високу ефективність і меншу токсичність

парентеральної і особливо підшкірної форм MTX порівняно з пероральною.

Дієвість переведення з перорального прийому MTX на підшкірне введення переконливо продемонстровано в 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 MTX (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 в дослідження, 57 потребували призначення підшкірного MTX (через недостатню ефективність пероральної форми чи розвиток побічних реакцій). Через 1 міс після переведення з перорального прийому препарату на підшкірне введення у пацієнтів зареєстровано зменшення індексу DAS28 (у середньому на 0,3;  $p < 0,05$ ). У подальшому

DAS28 продовжував знижуватися на 0,5 упродовж наступних 4 міс терапії.

Цікавим і важливим є дослідження CATCH (Canadian early Arthritis CoHort), у якому порівнювалася ефективність підшкірного введення MTX (>20 мг/тиж) як стартового БПЗП, пероральної форми MTX та інших стандартних БПЗП. CATCH — це проспективне багатоцентрове спостережне дослідження, до участі в якому залучили 898 пацієнтів із раннім РА. Частота розвитку ремісії за DAS28 у хворих, які отримували підшкірний MTX, була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів, що стартували з інших БПЗП (табл. 2).

Найбільш ґрунтовним і показовим є багатоцентрове дослідження J. Braun і співавт. (2008) за участю 384 пацієнтів з раннім активним РА, які раніше не отримували MTX. Згідно з дизайном дослідження хворих розділили на дві групи: першій групі було

Продовження на стор. 66.

## МЕТОДЖЕКТ (МЕТОЈЕСТ)

**Склад:** 1 мл розчину містить метотрексату 50 мг (у вигляді метотрексату динатрію);

**Показання.**

- Активна форма ревматоїдного артриту у дорослих;
- поліартритна гостра форма ювенільного (ідіопатичного) артриту у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- тяжка форма псоріазу, особливо у вигляді бляшок, у разі неефективності відповідної терапії, наприклад фотолікування, PUVA-терапії і застосування ретиноїдів, а також у разі тяжкої форми псоріазного артриту у дорослих.

**Протипоказання.**

Гіперчутливість до компонентів препарату. Печінкова недостатність; зловживання спиртними напоями; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв); захворювання крові в анамнезі, наприклад, гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія; тяжкі гострі або хронічні інфекції, такі як туберкульоз і ВІЛ, або інші синдроми імунodefіциту; виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника у активній формі. Супутня вакцинація живими вакцинами. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік до 3 років.

**Спосіб застосування та дози.**

Розчин Методжеку для ін'єкцій можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно (для дітей і підлітків застосовують тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції).

Тривалість всього курсу лікування визначає лікар.

При зміні перорального на парентеральне введення може знадобитися зменшення дози внаслідок варіюючої біодоступності метотрексату після перорального застосування.

**Дорослі хворі на ревматоїдний артрит.**

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, який вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Залежно від конкретного перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня.

**Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту.**

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижнева доза може бути збільшена до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла/тиждень.

Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту повинні проходити лікування під наглядом лікаря-ревматолога, який має досвід роботи з дітьми та підлітками.

Хворі на псоріаз і псоріазний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, що вводиться підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Дозу слід підвищувати поступово, але не слід перевищувати максимальну тижневу дозу метотрексату 25 мг.

**Побічні реакції.**

Найбільш значущі побічні реакції являють собою пригнічення системи кровотворення і розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати попередньо заповнені шприци в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

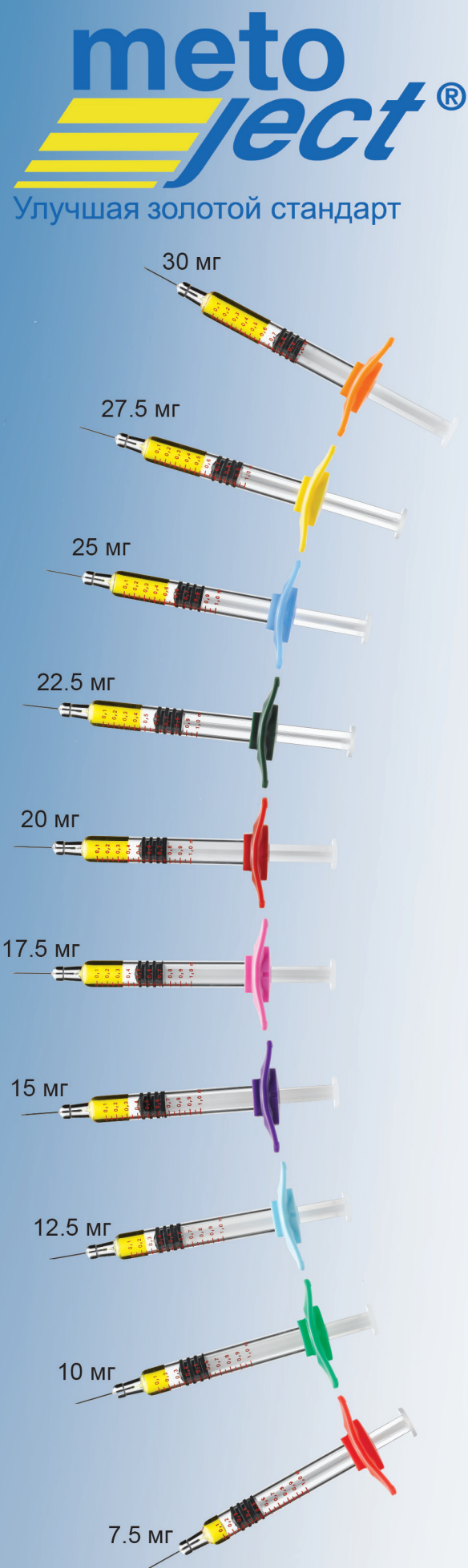
Попередньо заповнені шприци, що містять 0,15 мл (7,5 мг), 0,2 мл (10 мг), 0,3 мл (15 мг), 0,4 мл (20 мг) або 0,5 мл (25 мг) розчину, в упаковках по 1, 4, 6, 12 і 24 шприци із вбудованою голкою (або голкою, що вкладається) для підшкірних ін'єкцій і спиртними прокладками. На всі фасування нанесено позначки градації.

\* Більш детальна інформація міститься в ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування препарату

Інформація предназначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

**Медак Україна ТОВ**

«Медак Украина» тел. +38 044 499 37 55 [www.medac.ua](http://www.medac.ua)





**І.Ю. Головач**, д.м.н., професор, клінічна лікарня «Феофанія»  
Державного управління справами, м. Київ

## Метотрексат як базовий препарат у лікуванні ревматоїдного артриту: докази ефективності та оптимального дозування

Продовження. Початок на стор. 64.

призначено МТХ перорально (15 мг/тиж), другій групі – МТХ підшкірно (15 мг/тиж). Через 16 тижнів пацієнтів, у яких використання перорального МТХ виявилось не-ефективним (відсутність ефекту за ACR20), переводили на підшкірний МТХ у тій самій дозі, а хворим, що не відповіли на 15 мг підшкірного МТХ, збільшували дозу препарату до 20 мг/тиж. Результати відповіді на лікування через 24 тижні спостереження представлено на рисунку 2.

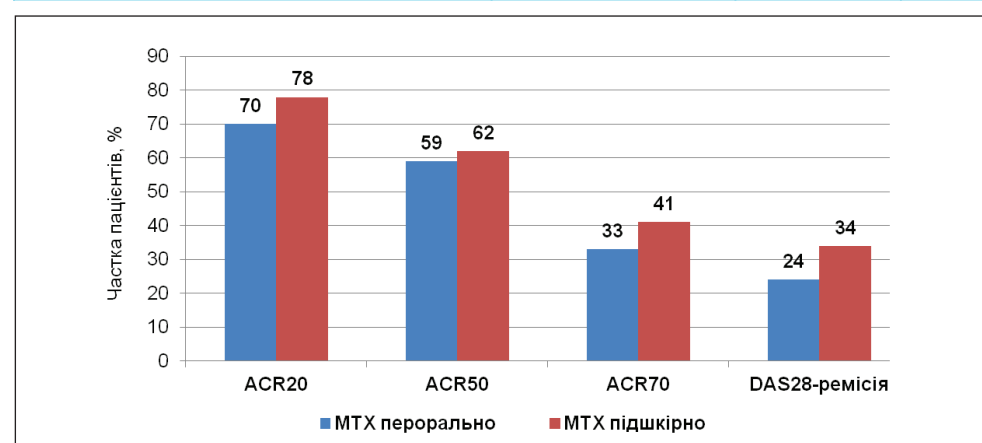
При цьому зміна способу застосування МТХ (перехід з перорального прийому на підшкірне введення) дозволила досягти більшого клінічного ефекту, ніж підвищення дози перорального МТХ.

Водночас МТХ розглядають як основний препарат під час проведення комбінованої терапії з біологічними агентами – інгібіторами ФНП $\alpha$ . За даними метааналізу рандомізованих клінічних випробувань, ефективність

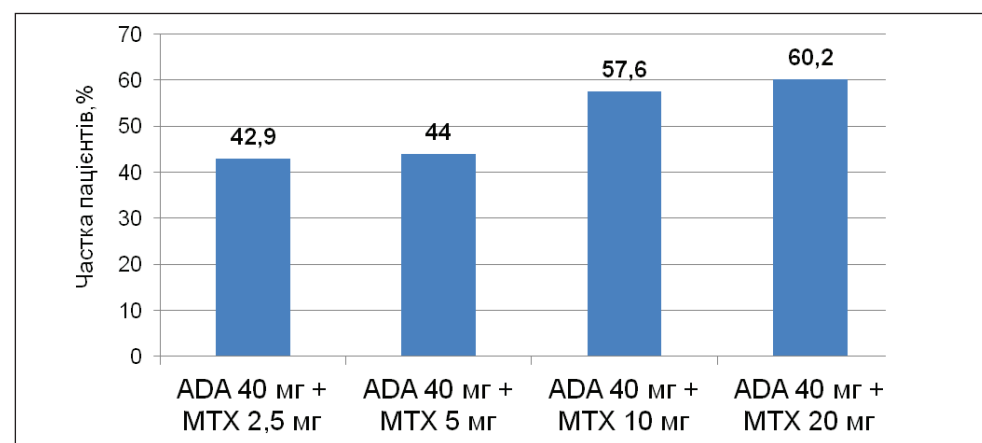
було рандомізовано на чотири групи терапії залежно від дози МТХ: адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні в поєднанні з МТХ внутрішньо в дозі 2,5; 5, 10 або 20 мг/тиж. Під час дослідження з'ясувалося, що у пацієнтів, які отримували терапію адалімумабом у комбінації з МТХ, зменшилася активність захворювання, а також покращився загальний стан. Первинною кінцевою точкою випробування було досягнення низької активності захворювання на 26-му тижні лікування за індексом DAS28. Зниження активності захворювання (DAS28 <3,2) зафіксовано у 43% пацієнтів (n=98), які отримували МТХ у дозі 2,5 мг; 44% пацієнтів (n=100), які отримували МТХ у дозі 5 мг; 57% хворих (n=99), які отримували МТХ у дозі 10 мг; 60% пацієнтів (n=98), які отримували МТХ у дозі 20 мг (p<0,005). Спостерігалось статистично вірогідне підвищення тренду (p<0,005) у пацієнтів, що досягли низької активності захворювання за DAS28 з підвищенням дози МТХ (від 2,5 до 20 мг) у комбінації з адалімумабом (рис. 3).

**Таблиця 2. Частота розвитку (%) ремісії у пацієнтів, що отримували підшкірний МТХ, порівняно з терапією іншими БПЗП**

| Ефект                                        | Підшкірна форма МТХ<br>(n=126) | Інші БПЗП<br>(n=467) | p     |
|----------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------|
| DA528 <2,6 (через 12 міс)                    | 53                             | 40                   | 0,04  |
| DA528 <2,6 (принаймні 1 раз упродовж 12 міс) | 57                             | 39                   | 0,001 |



**Рис. 2. Показники ефективності МТХ залежно від способу його введення**



**Рис. 3. Частка пацієнтів, що досягли через 26 тижнів DAS28 (СРБ) <3,2 (за результатами дослідження CONCERTO)**

монотерапії MTX не відрізняється від такої монотерапії інгібіторами ФНП – адалімумабом, голімумабом, етанерцептом (інфліксимаб завжди використовували з MTX). Тільки в одному дослідженні (AMBITION) виявлено переваги монотерапії тоцилізумабом порівняно з монотерапією MTX. Точний механізм, наслідок якого MTX впливає на фармакокінетику біологічних агентів, остаточно не встановлено, однак існують дані, що MTX попереджає утворення нейтралізуючих антитіл проти біологічних агентів і впливає на кліренс останніх.

На EULAR-2013 у м. Мадрид (Іспанія) представлено результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження CONCERTO, що свідчать про позитивний ефект комбінованої терапії MTX і адаліумабом у частини пацієнтів щодо досягнення низької активності захворювання. Результати були оприлюднені професором G.R. Burmester (Німеччина). 395 хворим, які раніше не отримували лікування MTX або адаліумабом, відкрито призначали адаліумаб по 40 мг/тиж у поєднанні з різними дозами MTX. Учасників

Презентуючи результати дослідження CONCERTO, професор G.R. Burmester зазначає: «Загалом біологічні анти-ФНП препарати потребують призначення MTX задля досягнення кращих клінічних і рентгенологічних результатів. CONCERTO демонструє, яка доза MTX впливає на клінічну відповідь при реалізації комбінованої терапії адалімумабом і MTX».

Отже, МТХ, як і раніше, посідає центральне місце в рекомендації щодо лікування РА не тільки в якості монотерапії, а й як препарат вибору для комбінованої терапії на всіх етапах лікування. МТХ є єдиним лікарським засобом, що може використовуватися для вторинної профілактики РА, сповільнюючи перехід недиференційованого артриту в ревматоїдний та індукуючи ремісію при ранньому РА. Застосування підсиленої форми МТХ (Методжект) дозволяє підвищити ефективність монотерапії МТХ і має стати обов'язковим компонентом інтенсивної стратегії лікування РА на всіх стадіях захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції. 

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!

Здоров'я України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

**Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.**

**«Медична газета «Здоров'я України».**

**Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»**

Актуальні питання кардіології, ревматології та кардіохірургії

**Передплатний індекс – 37639**

**Періодичність виходу – 6 разів на рік**

**Вартість передплати – 300,00 грн**

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-кому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

### Наші реквізити:

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649 ,  
код ЄДРПОУ 38419785

**Наша адреса:** «Медична газета «Здоров'я України», 03151, м. Київ,  
вул. Народного Ополчення, 1

**Телефон відділу передплати** (044) 391-54-76,  
**e-mail:** [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

|                                                                                                |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Повідомлення                                                                                   | Дата здійснення операції _____                                                                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | Сума: _____                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | Платник: _____                                                                                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | Місце проживання: _____                                                                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | Отримувач: _____                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Квитанція                                                                                      | ТОВ „Тематичний проект „Здоров’я України 21 сторіччя”<br>ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | Розрахунковий рахунок: _____                                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | МФО банку: _____                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | Призначення та період платежу: _____                                                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                | Платник: _____                                                                                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Контролер: _____                                                                               |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Касир: _____                                                                                   |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Дата здійснення операції _____                                                                 |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Сума: _____                                                                                    |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Платник: _____                                                                                 |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Місце проживання: _____                                                                        |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Отримувач: _____                                                                               |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ТОВ „Тематичний проект „Здоров’я України 21 сторіччя”<br>ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Розрахунковий рахунок: _____                                                                   |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| МФО банку: _____                                                                               |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Призначення та період платежу: _____                                                           |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Платник: _____                                                                                 |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Контролер: _____                                                                               |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Касир: _____                                                                                   |                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |