

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова

Метотрексат — «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлен обзор литературы последних лет об эффективности и безопасности метотрексата в лечении ювенильного артрита. Показано, что применение метотрексата в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса, а иногда и индуцировать клинико-лабораторную ремиссию заболевания. Для достижения максимального эффекта предпочтительно подкожное или внутримышечное введение препарата.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, дети, лечение, метотрексат.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — тяжелое системное деструктивно-воспалительное заболевание суставов, основой которого является хронический пролиферативный синовит, поражение внутренних органов и систем. Многолетнее персистирование воспаления приводит к постепенному разрушению структур суставов и периартикулярных тканей. В течение первых 5 лет болезни более 40% больных ЮРА становятся инвалидами [1–2]. Кроме того, многими авторами сообщается, что ЮРА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционными значениями [3].

ЮРА — болезнь с неизвестной этиологией, чрезвычайно сложным многокомпонентным патогенезом [3–6]. Предполагается возможное триггерное действие инфекции. Так, существуют предположения, что цитотоксический ответ Т лимфоцитов против чужеродного (бактериального или вирусного) антигена, располагающегося в ткани сустава, приводит к формированию антител, перекрестно реагирующих с собственными антигенами суставов [3]. Согласно другой гипотезе, в лимфоцитах синовиальной оболочки в результате активной пролиферации нарастает частота мутаций, что приводит к формированию пула клеток с измененным генотипом [3]. Такие мутировавшие лимфоциты воспринимают

Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Methotrexate — «gold standard» of juvenile rheumatoid arthritis treatment

The article presents the literature review of recent publications on efficacy and safety of methotrexate in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Administration of methotrexate 15 mg/m² of body surface weekly results in significant decrease of inflammatory activity of rheumatoid process and in several cases in induction of clinical and laboratory remission of the disease. Maximal effect can be achieved via subcutaneous or intramuscular injection.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, children, treatment, methotrexate.

антигены нормальных тканей сустава как чужеродные и формируют против них иммунный ответ. Таким образом, в тканях сустава развивается реакция лимфоидных клеток на экзогенные или эндогенные антигены.

Результатом обработки антигена макрофагами и дендритными клетками синовиальной оболочки является стимуляция Т лимфоцитов, приводящая к выработке последними ряда цитокинов. Продуцируемый моноцитарными антиген-презентирующими клетками (АПК) интерлейкин (ИЛ) 12 вызывает дифференцировку Th0 в Th1, что запускает активацию клеточного звена иммунитета [3, 4]. Th1, в свою очередь, выделяют ИЛ 2, фактор некроза опухоли (ФНО) β и интерферон-гамма. ИЛ 2 индуцирует клональную экспансию Т лимфоцитов, дифференцировку В клеток в плазматические и синтез последними IgG. Под действием ИЛ 4, выделяемого мононуклеарами, происходит дифференцировка Th0 в Th2 и активация гуморального звена иммунитета. В свою очередь, Th2 лимфоциты синтезируют ИЛ 4, 6, 10 и некоторые другие биологически активные молекулы [3, 4].

Активированные макрофаги и синовиоциты продуцируют также ИЛ 17, который стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов — ИЛ 1, ФНО α или β , ИЛ 6, 8 [3–5]. Провоспалительные цитокины играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления, деструкции хряща и кости у больных ЮРА. ИЛ 1 и ФНО α стимулируют пролиферацию синовиоцитов, дифференцировку и активацию остеокластов, также активируют клетки эндотелия, вызывая выход мононуклеаров из сосудистого русла и развитие их в остеокласты. Под действием ИЛ 1 и ФНО α остеокласты, фибробласты и хондроциты синтезируют простагландин E_2 , а также большое количество протеолитических ферментов и активных соединений кислорода, что приводит к деструкции хрящевой и костной ткани суставов. Биологические эффекты ИЛ 1 и ФНО α приводят к нарушению репаративных процессов в тканях суставов [3–5]. Кроме того, в последних исследованиях показано влияние этих цитокинов на белковый обмен, что проявляется в преобладании катаболических процессов над анаболическими и приводит к потере мышечной массы и развитию кахексии у больных ЮРА [3–5].

При ЮРА отмечается снижение численности субпопуляции Th2 и, соответственно, изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 по сравнению со здоровыми детьми. Также отмечается сниженная продукция противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 4. Некоторыми авторами предполагается, что в основе развития ЮРА может лежать генетически детерминированное изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 [5].

Для лечения ЮРА используется большое количество препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами действия которых является способность подавлять развитие воспаления [6]. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (для орального, внутривенного и внутрисуставного применения), классические иммунодепрессанты (медленно действующие противоревматические средства) [6–9].

НПВП, обладая умеренным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом, как правило, являются первыми препаратами, назначаемыми в дебюте заболевания. Однако длительная терапия НПВП имеет лишь вспомогательное симптоматическое значение, не предотвращая развития костно-хрящевой деструкции и функциональной недостаточности суставов [6, 7]. Вместе с тем применение НПВП часто сопряжено с рядом побочных эффектов со стороны ЖКТ, печени и почек. При нали-

ции выраженных системных проявлений применение НПВП повышает риск развития синдрома активации макрофагов [1, 2].

Глюкокортикоиды (ГК) до настоящего времени остаются самыми мощными из существующих препаратов с противовоспалительным действием. Однако длительное лечение ГК *per os* не предотвращает рецидивирования системных проявлений, прогрессирования суставного синдрома, развития костно-хрящевой деструкции и функциональной недостаточности суставов, а также не снижает общевоспалительную и иммунологическую активность ревматоидного процесса [7]. Длительное лечение ГК приводит к развитию тяжелых, часто необратимых, побочных эффектов, в частности угнетению системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и формированию нанизма. Показано, что низкорослость у больных ЮРА является не только результатом влияния неблагоприятных факторов терапии ГК, но и факторов болезни (ранний дебют — до 7-летнего возраста — по типу системного или полиартикулярного варианта ЮРА, персистирующая высокая активность и непрерывное рецидивирование болезни) [2, 7]. Таким образом, терапия ГК *per os* усугубляет риск развития нанизма у самого тяжелого контингента больных ЮРА.

Основой патогенетического подхода к лечению ЮРА является назначение иммуносупрессивной терапии [6–9]. Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат, первое сообщение о применении которого для лечения больных ревматоидным артритом появилось в 1972 г. [10]. В последние годы метотрексат стали рассматривать как один из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека (табл. 1). Метотрексат относится к группе антиметаболитов. По структуре препарат близок к фолиевой (птероилглутаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метилового группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [10–12]. В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДФФ) с образованием метаболитических активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Одним из основных фармакологических эффектов метотрексата является инактивация ДФФ. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутамилированию с образованием метаболитов, которые имеют важное значение в реализации биологической активности метотрексата. Эти метаболиты в отличие от «нативного» метотрексата оказывают ингибирующее действие не только на ДФФ, но на «дистальные» фолат-зависимые ферменты, включая тимидилатсинтазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу и др. [11].

Предполагается, что полное ингибирование ДФФ, приводящее к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз метотрексата (100–1000 мг/м² поверхности тела) и составляет основу антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных [10, 11]. Напротив, при использовании низких доз метотрексата, фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутаминированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР. Это ведет к избыточ-

Таблица 1. Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована эффективность метотрексата

Заболевания	Наблюдения		
	контролируемые	только открытые	только клинические
Ревматические			
Ревматоидный артрит	+		
Псориатический артрит	+		
Болезнь Рейтера		+	+
Анкилозирующий спондилоартрит		+	+
Болезнь Стила взрослых			+
Ювенильный артрит	+		
Системная красная волчанка		+	+
Полиммиозит/дерматомиозит		+	+
Системная склеродермия		+	+
Синдром Шегрена		+	
Гранулематоз Вегенера		+	+
Гигантоклеточный артериит/ревматическая полимиалгия		+	+
Болезнь Бехчета		+	+
Болезнь Такаясу		+	+
Гангренозная пиодермия			+
Множественный ретикулогистиоцитоз			+
Синдром Когана			+
Неревматические			
Псориаз		+	
Болезнь Крона	+	+	
Склерозирующий холангит			+
Первичный билиарный цирроз			+
Саркоидоз		+	+
Бронхиальная астма	+		

ному накоплению аденозина — пуринового нуклеозида, образующегося после внутриклеточного расщепления АТФ, обладающего способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и моделировать иммунные и воспалительные реакции [12].

Приведенные выше данные позволяют рассматривать метотрексат, по крайней мере при использовании его в низких дозах, не как антипролиферативный (иммуносупрессивный) агент, а как представителя нового класса

НПВП, противовоспалительный эффект которого связан не с ингибированием синтеза простагландинов (как у классических НПВП), а со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления (табл. 2). Некоторые фармакологические эффекты метотрексата могут быть связаны с его влиянием на синтез полиаминов, которые необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [2, 10–12].

Таблица 2. Эффекты метотрексата и аденозина

Эффекты	Метотрексат	Аденозин
ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8	↓	↓
ФНО α	?	↓
Супероксидные радикалы	↓	↓
Металлопротеиназы	↓	↓
Рецепторы цитокинов	↑	↑
Прилипание нейтрофилов к эндотелию капилляров	↓	↓

Противовоспалительный эффект метотрексата был продемонстрирован в экспериментальных исследованиях на моделях адьювантного артрита; артрита, индуцированного иммунизацией стенкой стрептококка и коллагенового артрита [10]. В клинических исследованиях было показано, что при использовании метотрексата клиническое улучшение наступает значительно быстрее, чем при лечении другими базисными препаратами, в том числе цитостатическими, имеет четкую зависимость от дозы, быстро исчезает после отмены препарата и коррелирует со снижением концентрации острофазовых белков [11]. Учитывая фундаментальную роль дефектов иммунорегуляции в иммунопатогенезе воспалительных ревматических заболеваний, особый интерес представляют данные, касающиеся влияния препарата на синтез «иммунорегуляторных» и «противовоспалительных» цитокинов [12]. В целом создается впечатление, что на фоне лечения низкими дозами метотрексата происходит переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ 2, интерферона γ) на Th2 типа (ИЛ 10). Это предположение позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th1-зависимых заболеваниях человека, таких как ревматоидный артрит [12]. Другой точкой приложения эффектов метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназы и стромелизина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артрите. Наконец, совсем недавно получены дан-

ные о том, что *in vitro* метотрексат стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимого антагониста ИЛ 1 и рФНО-75p) и ингибирование синтеза ИЛ 1b. При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с увеличением чувствительности этих клеток к ФНО-индуцированному апоптозу. В целом эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов противовоспалительного действия метотрексата связан с подавлением рекрутирования незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях [10, 11].

В начале 80-х гг. XX века были предприняты многочисленные открытые и плацебоконтролируемые испытания для изучения эффективности и безопасности этого препарата [12–15]. Результаты этих испытаний показали, что метотрексат в дозе 7,5–25 мг в неделю был эффективнее плацебо; в последующих исследованиях была также доказана его эффективность в сравнении с другими медленно действующими противоревматическими средствами — препаратами золота, ауранофином, азатиоприном. Клинический эффект метотрексата развивался значительно раньше (в сроки между 3 и 8-й нед), чем при применении других базисных препаратов, достигал максимума к 3–6-му мес и имел четкую зависимость от дозы препарата. Отмена метотрексата приводила к обострению заболевания, развивавшемуся через 4–8 нед после

medac
autoimmune

TIRUPHARM

эксклюзивный представитель medac, Германия

Методжект

метотрексат в предварительно
заполненных шприцах



**Тяжелый ювенильный
хронический артрит**

Ревматоидный артрит

Псориатический артрит

**Тяжелые генерализованные
формы псориаза**

**meto
ject**
Methotrexate syringe®

Качество определяет
эффективность и безопасность

125424 г. Москва,
Сходненский тупик, д. 4, офис 516
Тел. 8 (495) 926 69 82
Факс 8 (495) 926 69 83, 8 (495) 491 28 02

прекращения лечения. Одним из главных достоинств метотрексата является возможность его приема в течение длительного времени без развития тяжелых побочных эффектов [12–15]. В 1988 г. препарат был зарегистрирован в США для лечения ревматоидного артрита взрослых [10].

Установлено, что более половины больных продолжают принимать препарат и через 5–10 лет после назначения. Это значительно превосходит возможность длительного лечения другими базисными противоревматическими препаратами. Примечательно, что отсутствие эффекта является основанием для прекращения лечения менее чем у 10% больных [10–15].

В детской ревматологической практике для лечения ЮРА метотрексат стал применяться с 1983 г. в дозах 10 мг/м² поверхности тела в неделю [16]. Клинические исследования эффективности метотрексата при ЮРА свидетельствовали об эффективности препарата через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами [17–19]. Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат более эффективнее, чем плацебо. Благодаря полученным результатам препарат был одобрен в США и странах Европы для лечения ЮРА [20, 21].

В одном из исследований приняло участие 127 пациентов в возрасте младше 18 лет, средний возраст составил 10,1 лет, средняя продолжительность болезни — 5,1 г. Пациенты были разделены на 3 группы: 46 больных в группе А получали метотрексат в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в неделю, 40 детей в группе В — метотрексат в дозе 5 мг/м², 41 ребенок в группе С получал плацебо в течение 6 мес [20]. В исследовании был разрешен прием не более двух НПВП и преднизолона в дозе до 10 мг/сут: исходно в группе А преднизолон получали 15 (33%), в группе В — 14 (37%), в группе С — 14 (34%) больных. Через 6 мес зарегистрировано улучшение у 114 детей; в группе А — у 63% детей, группе В — у 32% и группе С — у 36% пациентов ($p = 0,013$). За время исследования были зарегистрированы такие нежелательные явления, как стоматит, головная боль, боль в животе, тошнота. Трех пациентам метотрексат был отменен в связи с повышением концентрации АЛТ и АСТ, гематурией. Таким образом, результаты данного исследования показали, что метотрексат в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в неделю достоверно эффективней, чем в дозе 5 мг/м² и плацебо [20].

В другом многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовало 88 детей с ЮРА в возрасте младше 16 лет [21]. Дети получали плацебо или метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед с постепенным повышением дозы до 20 мг/м² поверхности тела в нед в течение 2 мес. Результаты исследования показали, что через 8 мес терапии в группе детей, лечившихся метотрексатом, зарегистрировано улучшение по трем из шести педиатрических критериев АКР (СОЭ, оценка состояния здоровья врачом и родителями по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с плацебо ($p = 0,006$). По числу нежелательных явлений между группами детей, получавших метотрексат или плацебо, статистически значимых различий не выявлено [21]. Представляет интерес двойное слепое рандомизированное исследование эффективности метотрексата и лефлуномида у 94 детей с ЮРА. Была доказана эффективность обоих препаратов, однако метотрексат оказался более эффективным по педиатрическим критериям АКР [22].

Необходимо отметить дозозависимый эффект метотрексата. В исследовании N. Ruperto и соавт. у детей с ЮРА сравнивалась эффективность метотрексата в различных дозах [23]. У 80 из 595 пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 8–12,5 мг/м² поверхности тела в неделю, не было зарегистрировано даже 30% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР). Эту группу разделили на две подгруппы: детям из первой подгруппы ($n = 40$) дозу метотрексата повысили до 15–20 мг/м² поверхности тела в неделю, второй подгруппы ($n = 40$) — до 30–40 мг/м². Препарат вводился подкожно или внутримышечно. Через 6 мес лечения не было выявлено статистически значимых различий между группами по эффективности и безопасности метотрексата. Таким образом, результаты исследования показали, что оптимальной в терапии детей с ЮРА является доза метотрексата не менее 15 мг/м² поверхности тела в неделю с внутримышечным или подкожным способом введения, а оценивать эффект от терапии метотрексатом необходимо не раньше чем через 9–12 мес лечения [23].

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности метотрексата в зависимости от способа введения. В исследовании биодоступности метотрексата чешскими учеными доказано, что у детей предпочтительным является парентеральный способ введения метотрексата в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в неделю над пероральным [24]. В другом исследовании проводилась оценка эффективности подкожного введения метотрексата у детей с недостаточным ответом на пероральный прием. В исследование был включен 61 ребенок с ЮРА (43 девочки, 18 мальчиков; 8 — с системным артритом, 25 — с полиартритом, 14 — с олигоартритом, 5 — с артритом, ассоциированным с энтезитом, 3 — с недифференцируемым артритом). Метотрексат для подкожного введения был назначен 31 ребенку в связи с отсутствием эффекта от перорального приема (у 13), недостаточной эффективностью (у 7) и развитием тошноты (у 18 больных) [25]. Через 3 мес лечения у 76% детей было зарегистрировано улучшение, при этом гепатотоксичность метотрексата была меньше в группе детей, получавших препарат парентерально, чем перорально [25].

Данные о влиянии метотрексата на прогрессирование деструктивных изменений в суставах при ревматоидном артрите несколько разноречивы. В то время как одни специалисты признают его тормозящее влияние на прогрессирование анатомической деструкции в суставах при суставных вариантах ЮРА, другие отмечают нарастание деструктивных изменений в суставах несмотря на клиническое улучшение на фоне приема препарата [26].

Метотрексат эффективен не только для лечения артрита, но и ревматоидного увеита [27, 28]. В ретроспективное исследование было включено 25 детей с ЮРА, ассоциированным с увеитом. Средняя продолжительность увеита составила 7,8 лет (от 1,8 до 15,8 лет), средний возраст дебюта ЮРА — 7,3 года (от 1,3 до 15,7 лет). Метотрексат был назначен в среднем через 11,4 мес (диапазон от 0 до 12 мес) после выявления увеита. Средняя доза метотрексата составила 15,6 мг/м² поверхности тела в неделю. Ремиссия увеита развивалась через 4,3 мес (1–12), средняя продолжительность ремиссии составила 10,3 мес (3–27). Суммарная продолжительность терапии метотрексатом у всех пациентов составила 661 мес, при этом ремиссия заболевания сохранялась у пациентов в течение 417 из 661 мес. Таким образом, данное

исследование свидетельствует о том, что метотрексат эффективен не только при артрите, но и при ревматоидном увеите [29].

Многолетнее применение метотрексата в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов. В настоящее время установлено, что соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно лучше, чем других противоревматических препаратов [4]. Фактически частота токсических реакций на фоне лечения метотрексатом приближается к таковой и даже ниже, чем при приеме некоторых НПВП. Тяжелые побочные реакции (пневмонит, тромбоцитопения, нарушение функции печени) чаще всего развиваются в течение первого года лечения метотрексатом, а в дальнейшем не отмечается кумулирование токсических реакций [1]. В целом побочные реакции, развивающиеся на фоне лечения метотрексатом, могут быть условно разделены на 3 основные категории:

- 1 — связанные с дефицитом фолатов (стоматит, супрессия кроветворения), которые корригируются при назначении фолиевой или фолининовой кислот;
- 2 — «идиосинкразические» или аллергические реакции (пневмонит), которые иногда купируются при прерывании лечения;
- 3 — связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов (поражение печени).

Имеются данные о достоверном снижении частоты и выраженности побочных явлений лечения метотрексатом (за исключением цитопении и поражения легких) при назначении фолиевой кислоты в дозе 5–50 мг в сутки. Наряду с фолиевой кислотой можно использовать фолинат кальция — синтетическую форму редуцированного метаболически активного коэнзима фолата (5-формилтетрагидрофолиевая кислота), для последующего расщепления которого необходимость в дигидрофолатредуктазе отсутствует. Препарат специально создан для преодоления метаболического блока, возникающего при введении высоких доз метотрексата, и используется как антидот при токсических реакциях на метотрексат и профилактически для снижения частоты и выраженности побочных действий лечения высокими дозами препарата [1]. По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, при назначении фолиевой кислоты в течение первых 6 мес лечения метотрексатом частота гастроэнтерологических побочных явлений снижается на 70% [1].

Терапевтические возможности метотрексата в лечении ЮРА не исчерпываются его применением в качестве монотерапии в стандартных дозах [30, 31]. На сегодняшний день он считается идеальным препаратом для комбинированной иммуносупрессивной терапии. Особый интерес вызывает изучение возможности комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином, который является одним из наиболее мощных лекарственных средств с селективной иммуносупрессивной активностью. В исследованиях было установлено, что сочетанный прием метотрексата и циклоспорина приводит к повышению концентрации метотрексата в плазме крови на 26% и снижению концентрации основного его метаболита (7-ОН-МТ) на 80% [32]. При этом какого-либо изменения метаболизма самого циклоспорина не наблюдается. Таким образом, в процессе комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином наблюдается новый, ранее не известный тип синергического действия лекарственных препаратов, который, с одной стороны, может обуславливать усиление противовоспалительного действия метотрексата, а с другой — ослаблять побочные

реакции, обусловленные накоплением токсического метаболита 7-ОН-МТ [32].

Эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом оказалась выше, чем монотерапии каждым из этих препаратов в отдельности, а также монотерапии сульфасалазином [31]. Некоторые исследователи находят комбинацию циклоспорина с метотрексатом одной из наиболее многообещающих среди различных схем комбинированной базисной терапии при тяжелом ревматоидном артрите взрослых и ЮРА [33]. Сообщают о достижении 20, 50 и 70% улучшения и ремиссии у достоверно большего числа больных по сравнению с группами монотерапии, а также о значительной способности комбинированной терапии циклоспорина с метотрексатом приостанавливать прогрессирование анатомической деструкции в суставах [33].

Во взрослой ревматологической практике был предпринят ряд исследований по сравнению эффективности комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом с эффективностью монотерапии каждым из препаратов у больных ревматоидным артритом [1]. Так, по данным P. Tugwell и соавт., назначение комбинации циклоспорина с метотрексатом больным тяжелым ревматоидным артритом, рефрактерным к монотерапии метотрексатом, приводило к статистически значимому снижению числа припухших и болезненных суставов, снижению активности заболевания как по оценке врача, так и самого пациента [34]. A. Marchesoni и соавт. приводят данные исследования, в котором больные ранним ревматоидным артритом (продолжительностью болезни не более 2 лет), не получавшие ранее медикаментозного лечения, были разделены на две группы. Одной группе была назначена комбинированная терапия циклоспорином в дозе 3–4 мг/кг/сут и метотрексатом в дозе 10–20 мг/м² поверхности тела в неделю, другой — монотерапия метотрексатом в той же дозе. В группе комбинированной терапии частота достижения 70% улучшения по критериям АКР была в 2,5 раза выше, чем в группе монотерапии метотрексатом. Более того, результаты 12-месячного наблюдения позволяют говорить о значительной способности комбинированной терапии циклоспорина с метотрексатом тормозить процесс анатомической деструкции суставов: в группе метотрексата нарастание числа эрозий и степени сужения суставных щелей оказалось примерно в 2,5 раза выше, чем в группе комбинированной терапии [35]. G. F. Ferraccioli и соавт. приводят данные о том, что комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом эффективнее, чем монотерапия каждым из этих препаратов в отдельности, и снижает воспалительную активность заболевания у больных ранним ревматоидным артритом [36]. A. H. Gerards и соавт. сообщают о том, что назначение комбинации циклоспорина с метотрексатом достоверно лучше приостанавливает прогрессирование анатомической деструкции в суставах у больных ревматоидным артритом по сравнению с монотерапией циклоспорином [37]. В исследовании P. Sarzi-Puttini и соавт. сравнивались эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом с монотерапией циклоспорином и гидрохлорохином у больных ранним тяжелым ревматоидным артритом. Анализ результатов исследования показал, что комбинированный прием циклоспорина с метотрексатом обеспечивал лучший контроль над клиническими симптомами заболевания и значительно эффективнее снижал скорость анатомической деструкции суставов по сравнению с двумя другими режимами терапии [38].

В детской ревматологической практике исследования по сравнению эффективности комбинированного лечения циклоспорином и метотрексатом с эффективностью монотерапии одним из препаратов единичны. Так, лишь A. Ravelli и соавт. приводят данные проведенного исследования, в котором 17 больным ЮРА, рефрактерным к терапии метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² поверхности тела в неделю, была назначена комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом. Перед началом комбинированного лечения у всех пациентов отмечался активный полиартрит. На фоне терапии в сроки от 6 до 30 мес 30 и 70% улучшение было зарегистрировано у 47 и 29% больных, соответственно [39]. К сожалению, в данном исследовании комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом была назначена небольшому числу больных суставными вариантами ЮРА. Между тем возможное использование этой комбинации у детей с системными вариантами ЮРА имеет особое значение, поскольку именно системные проявления болезни считаются угрожающими для жизни. Их наличие служит фактором риска развития тяжелого инвалидизирующего поражения суставов, и лишь циклоспорин признается препаратом, контролирующим системные проявления заболевания.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен уникальный опыт применения метотрексата в различных дозовых режимах у больных ЮРА [40]. Нами проводилась оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю у больных тяжелым системным вариантом ЮРА. В исследование было включено 80 детей (32 мальчика и 48 девочек). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии. В основную группу вошло 40 пациентов с системным вариантом ЮРА, получавших циклоспорин в дозе 3,5–4,0 мг/кг массы тела в сутки, и пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю. Группу сравнения составили 40 больных с системным вариантом ЮРА, получавших комбинированную терапию циклоспорином в дозе 3,5–4,0 мг/кг массы тела в сутки и метотрексатом в стандартной дозе (не более 15 мг/м² поверхности тела в неделю). Результаты исследования показали, что у 65% пациентов основной группы через 3 мес от начала терапии была зафиксирована стадия неактивной болезни, у 20% пациентов активность заболевания соответствовала I степени, и лишь у 15% больных сохранялась II степень активности заболевания. В дальнейшем у больных, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 6 мес после начала комби-

нированной терапии клинико-лабораторная ремиссия отмечалась у 70% пациентов, I степень активности заболевания — у 20%, II степень активности — у 15% больных [40].

Внедрение в практику ревматолога новой группы препаратов — генно-инженерных биологических агентов, в первую очередь ингибиторов ФНО α, также позволило оценить метотрексат как идеальный препарат для комбинированной терапии [41–43]. Выявлено синергическое действие метотрексата и антител к ФНО α, проявляющееся в увеличении длительности клинического улучшения. Примечательно, что одна из причин синергического действия может быть связана со способностью метотрексата снижать иммуногенность антител [43]. Результаты крупных рандомизированных исследований показывают, что частота стойкой ремиссии при лечении комбинацией метотрексата с каждым из блокаторов ФНО α (инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом) при наблюдении в течение 2–3 лет была сопоставима и составляла около 50% [44–46]. В настоящее время доказано, что комбинация метотрексата с препаратом растворимых рецепторов к ФНО α усиливает эффективность терапии и увеличивает процент больных ЮРА, достигших ремиссии [47].

Заключение

Широкое использование метотрексата в клинической практике для лечения хронических воспалительных заболеваний человека (в первую очередь ревматических) явилось одним из наиболее ярких достижений медицины конца XX века и по значимости немногим уступает внедрению в практику ГК и НПВП. Применение метотрексата для лечения ревматоидного артрита позволило изменить прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания. На сегодняшний день метотрексат признан «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита и эффективность всех новых препаратов не должна уступать эффективности метотрексата. В результате многочисленных исследований показано, что применение метотрексата в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса, а иногда и индуцировать клинико-лабораторную ремиссию заболевания. Для достижения максимального эффекта целесообразно подкожное или внутримышечное введение препарата. Метотрексат является идеальным препаратом для комбинированной иммуносупрессивной терапии. Обладая синергическим действием, он значительно увеличивает «выживаемость» и эффективность терапии ингибиторами ФНО α, не увеличивая частоту побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. *Textbook of paediatric rheumatology*, 5th ed. — Elsevier Saunders, 2005.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — 359 с.
3. Kroot E. J. A., van Leeuwen M. A., van Rijswijk M. H. et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000; 59: 954–958.
4. Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-α, IL-1-α, IL-6) and T-cell derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters // *Clin. Rheumatol.* — 1998; 17: 288–92.
5. Mangge H., Kenzian H., Gallisti S. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes // *Arthritis Rheum.* — 1995; 38: 211–20.
6. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 25–71, 120–140.
7. Fleischmann R. Safety and efficacy of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis // *Expert Opin. Drug. Saf.* — 2003; 2 (4): 347–365.
8. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // *Аутоиммунные болезни.* — 2002; 5: 127.
9. Haskes P. J., Laxer R. M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *JAMA.* — 2005; 294 (13): 1671–1684.

10. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. — М.: М-Сити, 1996. — 345 с.
11. Alarcon G.S. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In *Arthritis and Allied Conditions. A Text book of rheumatology, 13th Edition* / ed. W.J. Koopman. — Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins, 1997; 1: 679–98.
12. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* — 1997; 23: 739–755.
13. Furst D.E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1997; 36: 1196–1204.
14. Bologna C., Viu P., Picot M.C. et al. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study // *Brit. J. Rheumatol.* — 1997, 36: 535–540.
15. Scott D.L., Symmons D.P., Coulton B.L., Popert A.J. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years // *Lancet.* — 1987; 1: 1108–1111.
16. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // *Rheumatism.* — 2002; 49 (1): 20–24.
17. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis // *J. Pediatr.* — 1998; 133: 179–180.
18. Ramanan A.V., Whitworth P., Baidam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // *Arch. Dis. Child.* — 2003; 88: 197–200.
19. Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis // *Therapy.* — 1999; 81: 766–772.
20. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1992; 326: 1043–1049.
21. Woo P., Southwood T.R., Prier A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000; 43 (8): 1849–1857.
22. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 352: 1655–1666.
23. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate // *Arthritis Rheum.* — 2004; 50: 2191–2201.
24. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009; 27 (6): 1047–1053.
25. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate // *J. Rheumatol.* — 2004; 31 (1): 179–182.
26. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis // *J. Pediatr.* — 1999; 135 (3): 316–20.
27. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2007; 17 (5): 743–748.
28. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2005; 32 (2): 362–365.
29. Chikanza I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // *Paediatr. Drugs.* — 2002; 4 (5): 335–348.
30. Johnsen V., Forre O., Haga H.J. et al. Combination therapy in rheumatoid arthritis // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* — 2003; 123 (11): 1511–1513.
31. Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999; 58: 220–225.
32. Garrood T., Scott D.L. Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *BioDrugs.* — 2001; 15 (8): 543–561.
33. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis // *N. Eng. J. Rheumatol.* — 1995; 333 (3): 137–142.
34. Marchesoni A., Batafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // *Rheumatol.* — 2003; 42 (12): 1545–1549.
35. Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // *Rheumatol.* — 2002; 41: 892–898.
36. Gerards A.H., Landewe R.B.M., Prins A.P.A. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003; 62: 291–296.
37. Sarzi-Puttini P., D'Ingianna E., Fumagalli M. et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* — 2005; 25 (1): 15–22.
38. Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002; 20 (4): 569–572.
39. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность пульс-терапии метотрексатом у больных тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (1): 29–34
40. St. Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2004; 11: 3432–3443.
41. Van der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Clinical and radiological efficacy in fourth different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis: 3-year follow-up of the BeSt Study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66 (2): 91.
42. Van der Kooij S.M., Allaart C.F., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Remission induction in Early Rheumatoid Arthritis with initial infliximab and methotrexate therapy: 4-year follow-up data of the disease course after infliximab discontinuation in the BeSt trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66 (2): 192.
43. Van der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Initial versus delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: results from the BeSt Study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66 (2): 53.
44. Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A. et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* — 2006, 54: 26–37.
45. Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. two-year clinical and radiographic Results from the TEMPO Study, a double-blind, randomized trial // *Arthritis Rheum.* — 2006, 54: 1063–1074.
46. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1998; 41: 1552–1563.
47. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 342: 763–769.