



medac

EULAR REPORT 2019
Конгресс Антиревматической Европейской Лиги
Varvara Novikova
on behalf of Russian Autoimmune Team



Medac Satellite 2019

- 13 июня 2019 года состоялся симпозиум компании medac GmbH во время EULAR Madrid 2019
- Симпозиум прошел под названием " МТ остается золотым стандартом в эпоху биологической терапии и новых методов лечения".
- Почти все места в зале на 400 человек были заняты.
- Все доклады были сосредоточены вокруг темы оптимизации терапии МТ для пациентов с РА и ЮИА, с всемирно известными и высоко оцененными экспертами, такими как Доктор Картер Торн из Канады и профессор Павла Дозезалова из Чешской Республики. Доктор Дарио Камеллино из Италии выступил вместо Джероламо Бьянки, который не смог присутствовать на выступлении. Все выступающие подчеркнули эффективность подкожного пути введения МТ, и тем самым подкрепили ключевые аргументы компании производителя в пользу Методжект.



1 доклад Medac Satellite 2019

Председатель симпозиума д-р Картер Торн провел первую лекцию на тему "Преимущества подкожного и перорального метотрексата в лечении РА".

Доктор принимает активное участие в исследовании CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) с момента его начала в 2007 году. CATCH - это проспективная когорта, наблюдение за которой началось в январе 2007 года с целью сбора долгосрочных данных, чтобы продемонстрировать эффективность лечения у пациентов, включенных в программы терапии воспалительного артрита на ранних стадиях в 17 учреждениях в Канаде.

Доктор является наиболее известным пионером использования подкожного МТ.

Доктор Торн отметил, что наблюдательные исследования, такие как CATCH, не принимаются NICE и Cochrane. Он напомнил собравшимся, что рандомизированные контролируемые исследования не выявляют передовой практики.

Доктор представил данные о более длительном периоде выживания при использовании подкожного МТ по сравнению с пероральным путем приема.

Что касается его общей врачебной практики, доктор Торн отметил, что он назначает преднизолон только 10% пациентов.

Для контроля над терапией, доктор проверяет пациентов на бой неделе терапии на предмет соблюдения ими назначений и эффективности использования лекарственных средств. Доктор считает, что соблюдение медикаментозного режима является ключевым для скорейшего достижения ремиссии. Более того доктор выступает с межпрофессиональной программой помощи для улучшения приверженности, и даже иногда рекомендует витамин В12 для уменьшения нежелательных явлений при приеме МТ



Medac Satellite 2019

- Он заявил, что в Канаде около 80% пациентов самостоятельно вводят подкожный МТ.
- Добавление фолиевой кислоты вообще не является темой для активного обсуждения, поскольку ФК теперь есть даже в злаках для предотвращения возможного spina bifida у новорожденных.
- Добавление витамина В12 благотворно влияет на пожилых и болезненных пациентов, это помогает избежать негативных переживаний от назначенной терапии.
- Он сказал, что подкожный МТ не попадает в первую очередь в печень, что уменьшает возможные нежелательные явления.
- На вопрос о подкожных инъекциях доктор ответил, что через 6 недель пациенты будут “на 50% лучше”, чем они могли бы себя чувствовать принимая МТ перорально.

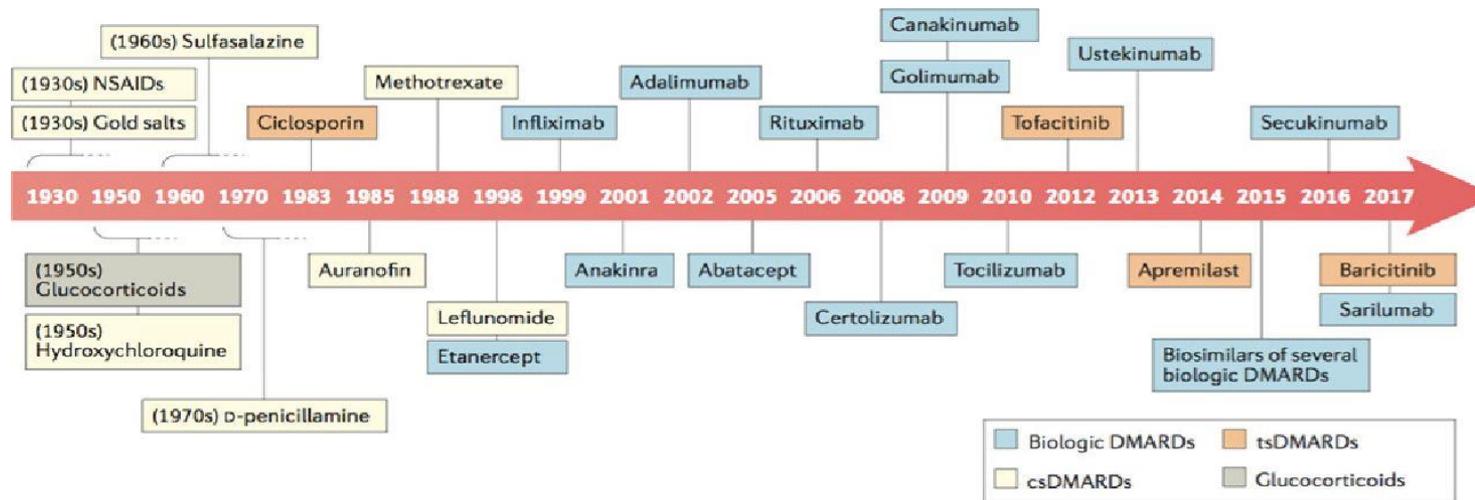
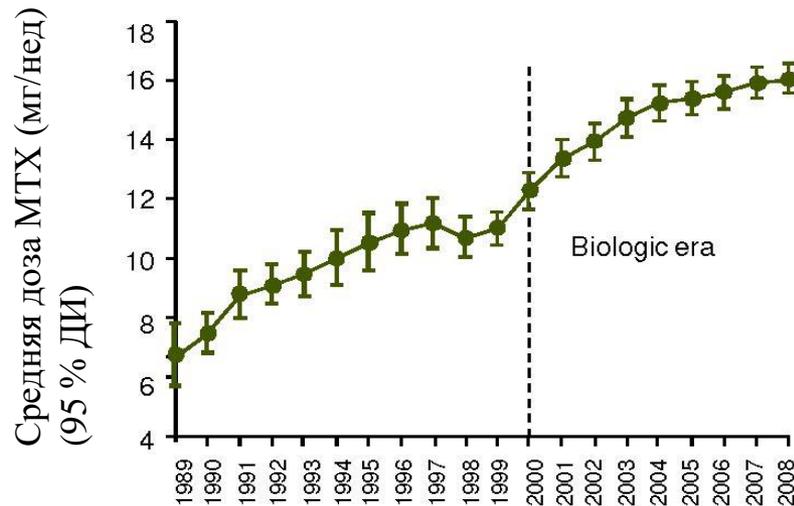
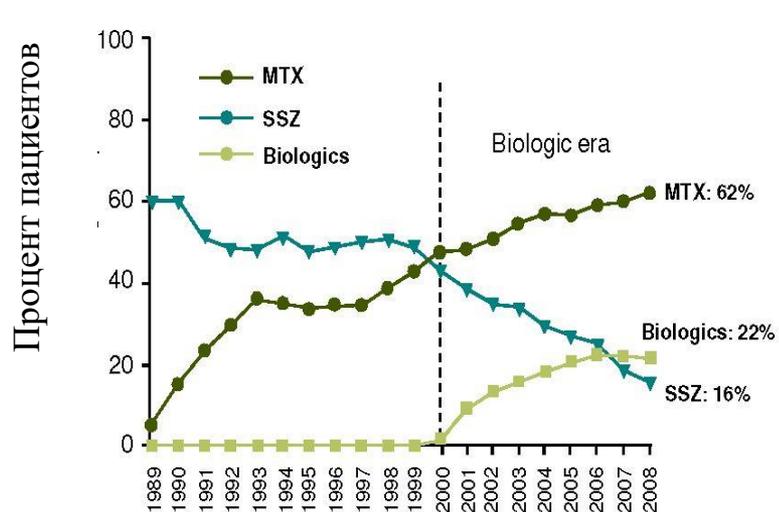


Рисунок 1 | Временная шкала, демонстрирующая развитие лечения ревматоидного артрита. Соли золота для инъекций были одними из самых ранних методов лечения ревматоидного артрита (РА); также было доступно соединение золота для приема внутрь (ауранофин). Глюкокортикостероиды широко применяют в лечении РА с 1950-х годов, а метотрексат с 1980-х годов. Первый ингибитор ФНО, этанерцепт, был зарегистрирован для применения в терапии РА в 1998 году; вскоре появились и другие ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб и голимумаб). Другие биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) включают вещества, которые направленно действуют на В-клетки (ритуксимаб), костимулирующие молекулы (абатацепт), ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и ИЛ-1 (анакинра). Апремиласт является ингибитором ФДЭ4. Тофацитиниб является первым в своем классе ингибитором Янус-киназы для лечения РА, затем появился барицитиниб, тсБМАРП, традиционный синтетический болезнь-модифицирующий антиревматический препарат; цсБМАРП, целевой синтетический болезнь-модифицирующий антиревматический препарат. Nature Reviews Rheumatology 13,443-448 (2017)



Результаты: Медикаментозное лечение и применение течением времени

Kievit,W et al Rheumatology 2013;52:1500-1508



MTX = метотрексат; SSZ= сульфасалазин; ДИ = доверительный интервал



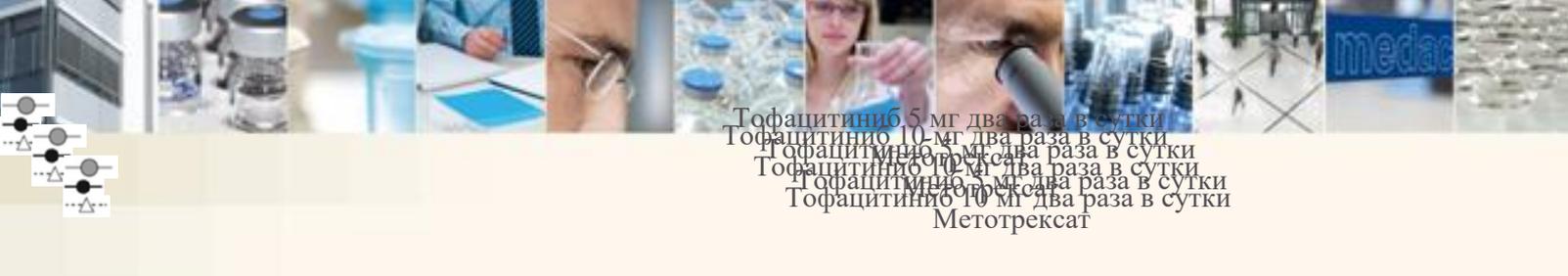
Медикаментозное лечение и применение МТ с течением времени



Год	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
N наблюдавшихся пациентов	164	172	193	236	271	332	368	398	443	478	517	538	551	571	595	634	654	686	724	780

Средние показатели зависят от возраста, пола, факторов риска и продолжительности заболевания.

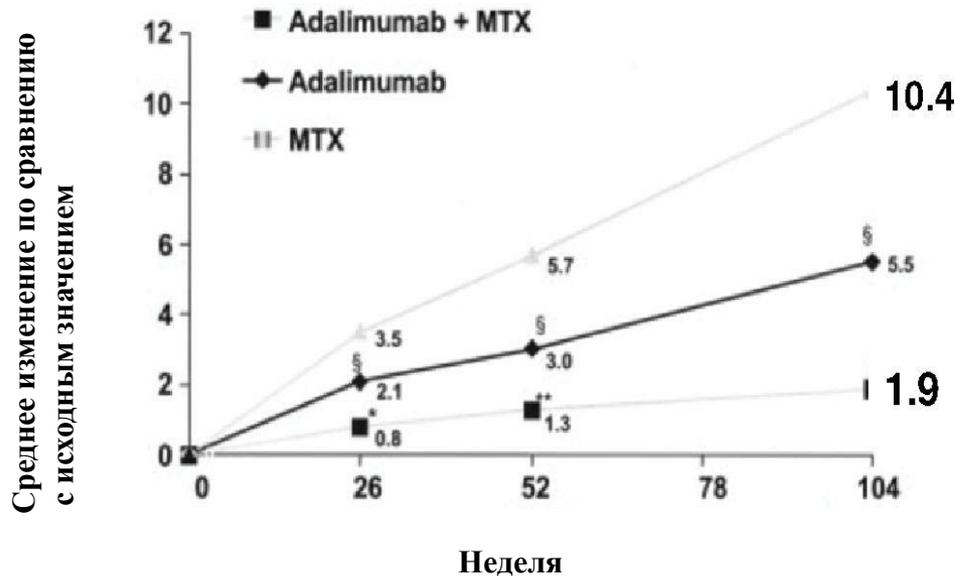
Kievit, W et al Rheumatology 2013;52:1500-1508



Тофацитинио 5 мг два раза в сутки
 Тофацитинио 10 мг два раза в сутки
 Тофацитинио 2 мг два раза в сутки
 Тофацитинио 10 мг два раза в сутки
 Тофацитинио 5 мг два раза в сутки
 Тофацитинио 10 мг два раза в сутки
 Метотрексат

medac

Breedveld et al Arthritis Rheum. 2006;54(1):26-37

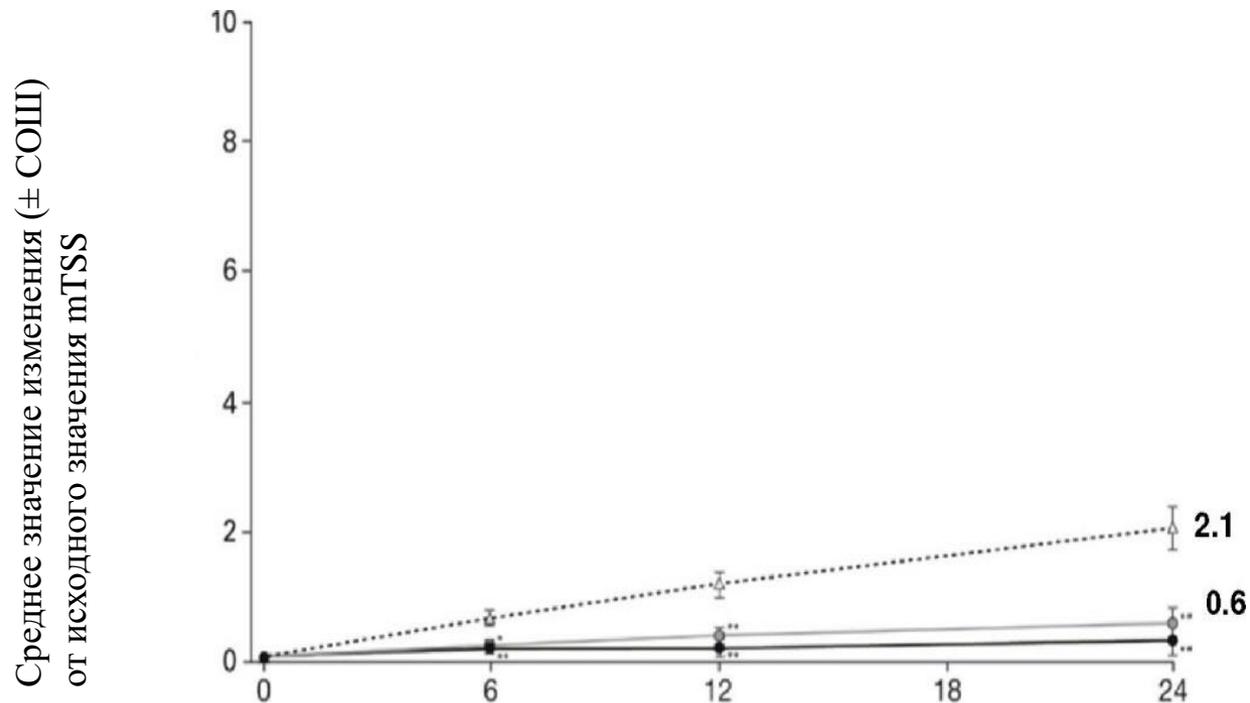


Среднее изменение по сравнению с исходным значением общих баллов Шарпа с течением времени по группам лечения. = $P < 0,001$ по сравнению с монотерапией адалимумабом и монотерапией метотрексатом (MTX); $\text{§} = P < 0,001$ по сравнению с монотерапией MTX; $** = p = 0,002$ по сравнению с монотерапией адалимумабом $P < 0,001$ по сравнению с монотерапией MTX.
 MTX внутрь 25 мг; прилб. 35 % получали преднизолон 6,8 мг

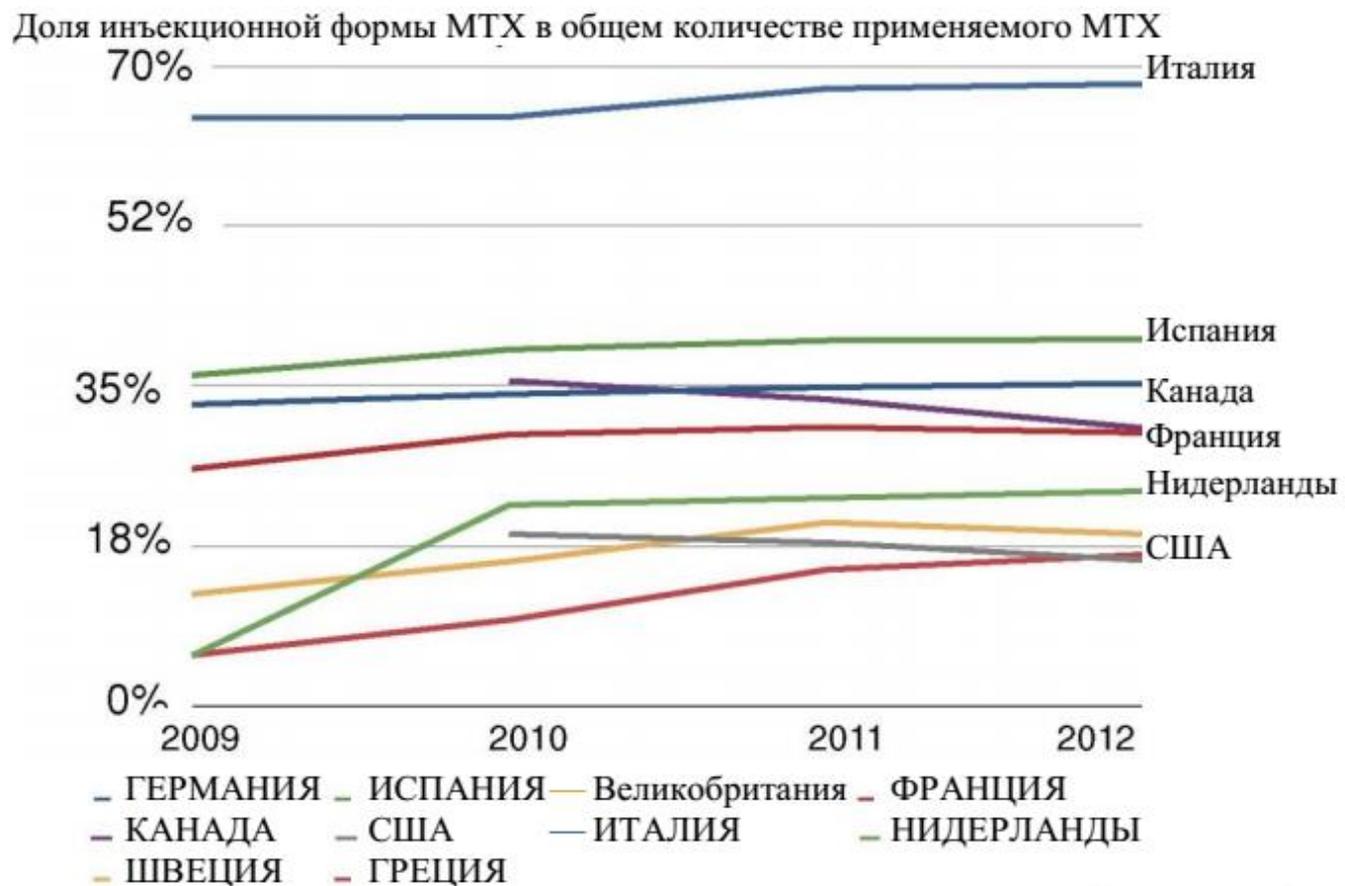
Тофацитиниб по сравнению с метотрексатом* в терапии ревматоидного артрита - ПРИЕМ ВНУТРЬ

Lee et al; N Engl J Med. 2014 Jun 19;370(25):2377-86.

—○— Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки —●— Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки "△" Метотрексат



***МТХ внутрь, среднее 18,5 мг (допускается применение преднизона в дозе <10 мг - не описано)**



IMS Data - Medexus - 2014



Рекомендации Канадской ассоциации ревматологов по фармакологическому лечению ревматоидного артрита с помощью традиционных и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов

Цель. Канадская ассоциация ревматологов (CRA) разработала рекомендации по фармакологическому лечению ревматоидного артрита (РА) с использованием традиционных и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) в 2 частях. Здесь приведена часть 1.

Методы. Терапевтический комитет CRA собрал национальную рабочую группу клинических экспертов по РА исследователей, пациентов- потребителей, а также врача общей практики. Вопросы о лечении были разработаны заранее на основе результатов национального опроса по оценке потребностей. Систематический обзор всех клинических рекомендаций и консенсусных заявлений относительно терапии традиционными и биологическими БМАРП у пациентов с РА, опубликованных в период с января 2000 г. по июнь 2010 г., был выполнен на основании публикаций в базах данных Medline, Embasc, и C1NAHL, а также литературы, не индексируемой в медицинских базах данных. Качество руководства было оценено двумя независимыми рецензентами, а характеристики руководства, рекомендации и подтверждающие данные, полученные в результате наблюдательных исследований и рандомизированных контролируемых исследований, были объединены в таблицы фактических данных. Рабочая группа в полном составе рассмотрела таблицы фактических данных и разработала рекомендации с использованием модифицированной методики Делфи.

Результаты. Пять общих принципов и 26 рекомендаций, касающихся общих стратегий лечения РА и терапии глюкокортикостероидами, а также традиционными и биологическими БМАРП, были разработаны для ревматологов, других специалистов, назначающих лекарственную терапию РА, и пациентов с РА.

Заключение. Рекомендации были разработаны на основе обобщения международных руководств, подтверждающих фактических данных и консенсуса экспертов с учетом особенностей системы здравоохранения Канады с целью продвижения передовых практик и улучшения оказания медицинской помощи лицам с РА. (J Rheumatol First Release Sept 15 2011; doi:10 J899/jrheum.110207)



Рекомендации Канадской ассоциации ревматологов по фармакологическому лечению ревматоидного артрита с помощью традиционных и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов

- Дозировку МТХ следует подбирать индивидуально для каждого пациента (уровень iv).
Терапию МТХ следует **начинать с приема внутрь или парентерального введения** и титровать до обычной максимальной дозы 25 мг/неделю путем быстрого увеличения дозы.
- У пациентов с **недостаточным ответом или непереносимостью приема внутрь МТХ** следует рассмотреть возможность парентерального введения (уровень I)



Определение передовых практик терапии раннего ревматоидного артрита путем сравнения различий в терапии на местах среди пациентов канадской когорты раннего артрита

Jamie A. Harris, Vivian P. Bykerk, Carol A. Hitchon, E.C. Keystone, J. Carter Thome, Gilles Boire, Boulos Haraoui, Glen Hazlewood, Ashley J. Bonner и Janet E. Pope от имени исследовательской группы CATCH

- *Цель.* Определить различия терапии на местах путем сравнения результатов по конкретным медицинским учреждениям, полученные для когорты пациентов с ранним ревматоидным артритом.
- *Методы* * Были изучены данные из медицинских учреждений, указанных в базах данных Канадской когорты по терапии раннего артрита, где лечение проходили по крайней мере 40 пациентов. Было проведено сравнение между исследовательскими центрами относительно разницы в оценке показателя активности заболевания в 28 суставах (DAS28), доли пациентов в стадии ремиссии по DAS28 и стратегий терапии.
- *Результаты.* В исследование включили 1138 исходных пациентов, получавших терапию в 8 разных исследовательских центрах, с исходным (СО) возрастом 52 года (16,9); Биологические БМАРП наиболее широко применялись к 9 месяцам терапии в самых маленьких исследовательских центрах (50,0 %), а затем в наиболее крупных (19,6 %) центрах.



Определение передовых практик терапии раннего ревматоидного артрита путем сравнения различий в терапии на местах среди пациентов канадской когорты раннего артрита

Jamie A. Harris, Vivian P. Bykerk, Carol A. Hitchon, E.C. Keystone, J. Carter Thome, Gilles Boire, Boulos Haraoui, Glen Hazlewood, Ashley J. Bonner и Janet E. Pope от имени исследовательской группы CATCH

- Заклучение:** Исследовательские центры, проводившие терапию пациентов из когорты раннего воспалительного артрита, показали разные результаты. Результаты терапии продолжительностью до 12 месяцев лучше, если стартовая терапия начинается с комбинированной терапии и/или подкожного введения метотрексата (J Rheumatol First Release Sept 15 2013; dio:10.3899/jrheum.121316)

*Вариабельность между центрами: Данные, полученные при наблюдении за когортой CATCH**

Учреждение (место получения терапии)	F	C	A	D	G	E	H	B
Число пациентов	58	85	92	122	143	157	224	255
DAS28 исх. значение	4,6±1,3	4,3±1,5	4,8±1,2	4,8±1,2	4,0±1,4	4,9±1,3	4,3±1,4	4,8±1,4
БМАРП на исх. уровне, (%)	90,9	94,4	97,0	92,8	94,0	96,7	96,3	98,8
MTX исх. уровень (%)	86,4	51,4	79,1	74,2	82,1	90,1	66,7	82,4
MTX исх. уровень, внутрь (%)	81,8	48,6	76,1	70,1	75,4	69,5	7,4	50,9
MTX п/к, (%) исх. уровень - 6 мес	6,8-9,5	5,6-19,6	11,9-16,9	7,2-18,5	5,2-16,2	28,5-33,3	62,3-68	37,6 55,3
Биологические препараты, (%) Исх. уровень - 6 мес	20,5-47,6	4,2-10,7	0,0-3,4	1,0-7,6	4,5-4,5	0,7-8,7	0,0-0,0	2,4-15,7
Терапия не менялась в ходе визитов, (%)	62,2	50,0	62,1	35,6	34,4	45,5	12,0	47,6
Дозировка препарата не повышалась	57,8	35,3	60,6	25,7	24,2	39,9	8,9	40,4
Ремиссия по DAS28 в 6 мес., n (%)	15 (34,1)	31 (51,7)	14 (24,6)	53 (50,5)	56 (48,7)	34 (33,3)	91 (64,5)	68 (39,8)
Ремиссия по DAS28 в 12 месяцев, n (%)	14 (35,0)	16 (51,6)	18 (36,0)	53 (60,2)	54 (55,1)	33 (45,8)	82 (74,5)	84 (57,5)

* Данные взяты из таблиц 1 и 2, Harris et al JRheum 2013



Заключение:

- После учета значимых вмешивающихся факторов размер медицинского учреждения является основным прогностическим фактором результата ERA через 6 и 12 месяцев, с тенденцией, предполагающей, что чем крупнее учреждение, тем лучше будет результат.
- Наиболее сильным прогностическим фактором хорошего результата лечения было минимальное увеличение назначаемых препаратов после первоначального визита.
- Наконец, наиболее быстрым и лучшим показателем улучшения краткосрочных и долгосрочных исходов было либо первоначальная комбинированная терапия БПВП, либо подкожное введение метотрексата.

Сравнительная эффективность приема внутрь и подкожного введения метотрексата в терапии раннего ревматоидного артрита

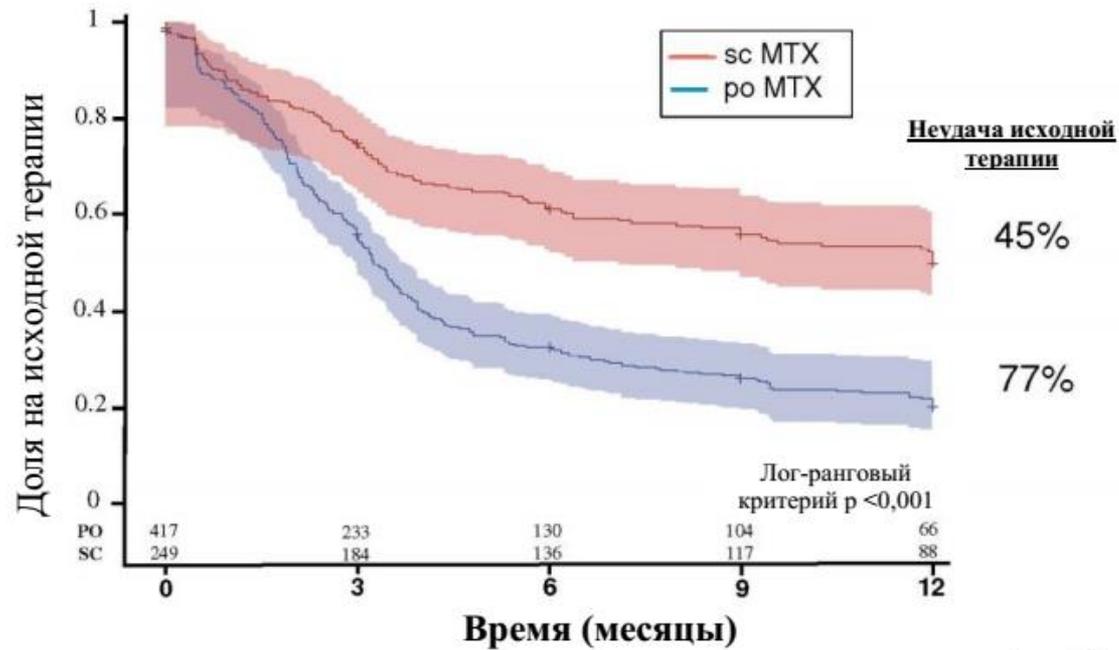
Glen S. Hazlewood, J. Carter Thorne, Janet E. Pope, Daming Lin, Diane Tin, Gilles Boire, Boulos Haraoui, Carol A. Hitchon, Edward C. Keystone, Shahin Jamal и Vivian P. Bykerk

а также группа исследователей CATCH

Таблица 1. Исходные характеристики (продолжение)

Характеристика	MTX внутрь (n =417)	MTX подкожно (n = 249)	Значение P
<u>Характеристики заболеваний</u>			
Длительность симптомов, месяцы	5,2 (2,7)	5,2 (2,8)	0,61
Серопозитивный (РФ или АЦЦП)%	79	82	0,35
Эрозии на кистях рук/стопах, рентген %	24	31	0,08
HAQ-DI	1,1 (0,7)	1,1 (0,7)	0,52
DAS-28	5,5 (1,4)	5,5 (1,4)	0,86
<u>Применение БМАРП</u>			
Доза MTX, мг	17,2 (3,8)	22,3 (3,6)	<0,001
Одновременный прием глюкокортикоидов %	48	52	0,34
Одновременный прием других БМАРП %	53	43	0,01
Одновременный прием биологической терапии %	2	0	0,07

Данные представлены как среднее (СО) или %



Ann Rheum Dis 2015

Выводы и рекомендации

- Начальная терапия MTX с п/к введением связана с улучшением показателя выживаемости на фоне терапии и снижением потребности в смене лечения в течение первого года.
- Следует провести практическое рандомизированное контролируемое исследование, чтобы подтвердить эти выводы

Ann Rheum Dis 2015



Стратегии лечения ранней стадии ревматоидного артрита с применением метотрексата: результаты из проспективной когорты

Cristiano S Moura PhD¹, Carter Thorne MD, V Bykerk MD, Sasha Bernatsky MD от имени группы исследователей Канадской когорты пациентов с ранним артритом (CATCH)

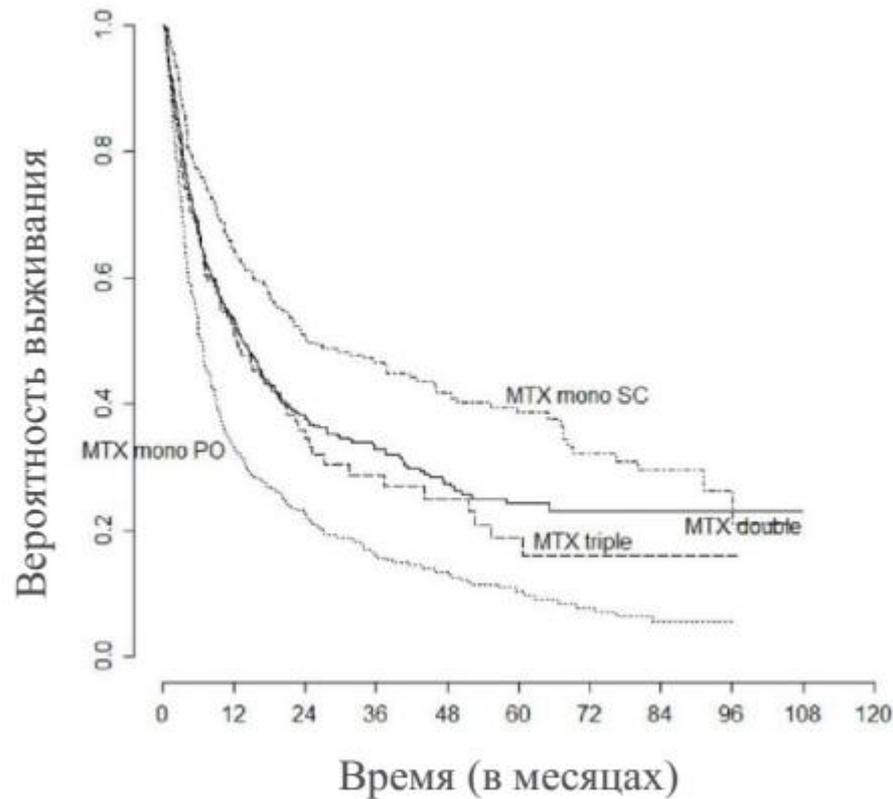
Стратегии лечения ранней стадии ревматоидного артрита с применением метотрексата

Цель: Оценить модели из "реальной" практики, касающиеся начала лечения и корректировки лечения с течением времени в отношении стратегий лечения метотрексатом (MTX) и без применения MTX при раннем ревматоидном артрите (PPA)

Методы: Мы изучили инцидентную многоцентровую когорту ERA (зарегистрированную в 2007-2017 гг. в течение одного года с момента появления симптомов), отвечающую критериям ACR/EULAR. Взрослые пациенты с РА соответствовали критериям участия в исследовании, если они начали терапию MTX (+/- другие БМАРП) в течение 90 дней после включения в когорту. Мы сравнивали время до смены лечения для четырех начальных видов терапии на основе MTX и время до второй смены лечения после первой смены. Определение смены лечения включало: изменение способа введения при монотерапии MTX, добавление или прекращение БМАРП/биологических препаратов и изменение дозы/частоты приема БМАРП или биологических препаратов.

	MTX внутрь	MTX п/к	MTX двойная терапия	MTX тройная терапия
Число пациентов	398	328	642	116
Возраст	56,3 (15)	55 (14)	54 (15)	51,4 (14)
F	68	70	72	72
Длит. симпт. (мес)	5,2 (2,8)	5,3 (2,9)	5,6 (2,8)	6,1 (3,2)
Серо+	66	64	65	81
Эрозии	23	20	24	20
Индекс DAS28	5,1 (1,4)	5,3 (1,4)	5,3 (1,4)	5,0 (1,4)
CDAI	27,1 (13,1)	32,3 (13,3)	31,7 (15,2)	26,9 (15,6)
Доза MTX, %				
<15 мг	20	4	16	0
15 мг - < 20 мг	39	9	22	3
20 мг - < 25 мг	34	16	42	55
25 мг	7	71	20	42
Стероиды внутрь / в/в-в/м	34/24	23/46	42/26	45/66

Принят к публикации AC&R 2019



**Рисунок 3: Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от продолжительности лечения в группе лечения а) стратегия начального лечения на основе MTX
Принят к публикации AC&R 2019**



Значение исследования:

Изучены закономерности реальной практики и длительность лечения на основе МТХ (наряду с последующими изменениями лечения) в большой когорте больных ранним РА

- У пациентов, начавших монотерапию МТХ подкожно или комбинированную терапию с МТХ, период до изменения лечения был более длительным, чем у пациентов, получавших монотерапию МТХ для приема внутрь. При последующем лечении после начальной терапии на основе МТХ период до изменения лечения был более длительным у пациентов, начинавших либо применение биологических препаратов, либо тройную терапию, имели более длительное время до изменения лечения, чем у пациентов, получавших монотерапию МТХ для приема внутрь.
- Результаты говорят в пользу начальной терапии на основе МТХ с подкожным введением или комбинированной терапии МТХ, а для пациентов с РА, у которых начальная монотерапия МТХ была неэффективной, предлагается либо введение биологического препарата, либо переход на тройную терапию.



Быстрая кинетика оптимального лечения с подкожным введением метотрексата при раннем воспалительном артрите.

Anna O'Connor, Carter Thorne, Diane Tin и Janet E. Pope

Цели

- МТ является золотым стандартом и основным болезнь-модифицирующим антиревматическим препаратом (БМАРП) в терапии РА.
- Считается, что он действует медленно, но всасывается лучше при подкожном введении по сравнению с приемом внутрь, что может повлиять на скорость наступления терапевтического эффекта.
- При РА более короткий период до ремиссии улучшает отдаленные результаты.
- Целью исследования было определение скорости наступления терапевтического эффекта при подкожном введении (п/к) метотрексата (МТХ) и оптимального лечения при раннем ревматоидном артрите (PPA).

BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:364



103 пациента

Зарегистрированы в период 2007-2014 гг.

Критерии включения:

- Исходные баллы активности заболевания, полученные в течение 90 дней после начала применения МТ
- Ранний визит последующего наблюдения через 6 ± 2 недели от начала применения МТ
- Прием МТ ≥ 28 дней к моменту раннего визита последующего наблюдения

BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:364

Таблица 1. Средний индекс активности заболевания исходно, на раннем визите последующего наблюдения и через 12 недель

	Число пациентов	Средний балл (СО)			р-значение
		Время 0	6 недель	12 недель	
КБС	86	11,15 (8,49)	7,11 (6,80)	3,36 (4,70)	0,00
КОС	86	9,33 (6,85)	2,73 (3,07)	1,39 (2,04)	0,00
КБС28	86	7,72 (6,25)	5,15 (4,95)	2,18 (2,90)	0,00
КОС28	86	8,62 (6,11)	2,67 (3,07)	1,31 (1,90)	0,00
Боль	86	5,99 (2,90)	2,63 (2,32)	2,62 (2,55)	0,00
Усталость	86	5,59 (2,98)	3,61 (2,80)	3,43 (2,88)	0,00
Сон	82	5,73 (3,26)	3,09 (2,99)	3,04 (2,97)	0,00
ОСОП	86	6,28 (2,87)	2,50 (2,49)	2,64 (2,51)	0,00
HAQ	73	1,10 (0,75)	0,667 (0,63)	0,41 (0,48)	0,00
MDGA	82	5,16 (2,63)	2,07 (1,75)	1,52 (1,45)	0,00
СОЭ	76	33,88 (28,09)	24,92 (33,19)	21,17(19,59)	0,00
СРБ	33	22,70 (22,44)	8,95 (16,19)	4,58 (4,45)	0,00
DAS28 СОЭ	72	5,19 (1,39)	3,29 (1,24)	3,06(1,15)	0,00
DAS28 СРБ	32	5,22 (1,09)	2,90 (1,03)	2,74 (1,05)	0,00
СДАИ	82	27,66 (12,66)	12,33 (10,02)	7,68 (6,50)	0,00
Упрощённый индекс активности заболевания	31	53,11 (27,20)	19,50 (21,16)	12,64 (8,98)	0,00

Таблица 1. Среднее значение индекса активности заболевания оценивается в 0, 6 и 12 недель. Наблюдался заметный эффект в отношении всех показателей активности болезни с течением времени.

Кинетика ремиссии			
CDAI			
	Исходный уровень, n (%)	6 недель, n (%)	12 недель, n (%)
Число пациентов	102	96	89
Ремиссия ($\leq 2,8$)	0 (0,0)	16 (16,7)	17 (19,1)
Низкая активность (2,9-10,0)	9 (8,8)	25 (26,0)	48 (53,9)
Умеренная активность (10,1-22,0)	26 (25,5)	37 (38,5)	21 (23,6)
Высокая активность (> 22)	67 (65,7)	18 (18,8)	3 (3,4)
Упрощённый индекс активности заболевания			
	Исходный уровень, n (%)	6 недель, n (%)	12 недель, n (%)
Число пациентов	97	58	37
Ремиссия ($\leq 3,31$)	0 (0,0)	4 (6,9)	3 (8,1)
Низкая активность (3,4-11,0)	3 (3,1)	13 (22,4)	16 (43,2)
Умеренная активность (11,1-26)	15 (15,5)	19 (32,8)	13 (35,1)
Высокая активность (≥ 26)	79 (81,4)	22 (37,9)	5 (13,5)

BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:364



Заключение

- При подкожном введении метотрексат действует быстрее, так как положительные изменения показателей активности заболевания достигались уже между 2-6 неделями по сравнению с перальным введением, когда изменения были видны 6-12 неделе
- Внутрисуставные инъекции кортикостероидов способствуют более быстрому наступлению эффекта
- Комбинация с БПВП улучшает ответ на МТ

BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:364

АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕРВЫЕ 12 МЕСЯЦЕВ		Исследовательский центр в Ньюмаркете		
Активность заболевания	Исходный уровень (n=550) частота (%)	6 месяцев (n=507) частота (%)	12 месяцев (n=463) частота (%)	
DAS28 ^c				
Высокая, частота (%)	248 (46%) [§]	18 (5%) [§]	16 (5%) [§]	
Умеренная, частота (%)	235 (44%) [§]	126 (39%) [§]	81 (26%) [§]	
Низкая, частота (%)	32 (6%) [§]	54 (17%) [§]	43 (14%) [§]	
Ремиссия, частота (%)	24 (4%) [§]	126 (39%) [§]	172 (55%) [§]	
Низкая активность заболевания или ремиссия, частота (%)	56 (10%) [§]	180 (56%) [§]	215 (69%) [§]	
Отсутствуют, частота (%)	11 (2%)	183 (36%)	151 (33%)	
Не выдержал REM*		233 (51%)		
CDAI ^f				
Высокая, частота (%)	302 (56%) [§]	28 (7%) [§]	16 (5%) [§]	
Умеренная, частота (%)	193 (36%) [§]	99 (27%) [§]	61 (17%) [§]	
Низкая, частота (%)	44 (8%) [§]	171 (46%) [§]	163 (47%) [§]	
Ремиссия, частота (%)	1 (0%) [§]	73 (20%) [§]	110 (31%) [§]	
Низкая активность заболевания или ремиссия, частота (%)	45 (8%) [§]	244 (66%) [§]	273 (78%) [§]	
Отсутствуют, частота (%)	10 (2%)	136 (27%)	113 (24%)	
Не выдержал REM*		160 (35%)		

^c DAS28(COЭ) или если отсутствует COЭ и присутствует СРБ, вычисляют на основании DAS28(СРБ)

[§] процент не пропущенных значений

* DAS28 REM или CDAI REM при > 2 последовательных визитах с интервалом не менее 6 месяцев, (% пациентов с периодом последующего наблюдения не менее 9 месяцев и без ремиссии исходно)

* Данные получены 23 февраля 2019 г.

SATCH: Введение MTX связано с меньшим использованием биологических препаратов

Предварительные данные в когорте SATCH указывают на более низкий уровень использования биологических препаратов при применении MTX

	Исходно	6 мес	12 мес	24 мес	60 мес
Вся SATCH когорта	1%	6%	11%	18%	19%
Группы Ньюмаркет					
Число пациентов	477	441	396	329	167
N получающих иммуномодулирующую терапию	0	1	4	3	3
% получающих иммуномодулирующую терапию	0%	0,23%	1,01%	0,91	0,6%

Thorne S. Неопубликованные наблюдения. 50% из когорты Ньюмаркет приняли участие в школе для пациентов с воспалительным артритом



Опыт потребителей относительно применения метотрексата в терапии воспалительного артрита при поддержке многопрофильной команды по лечению артрита (исследование UMTX) АКР 2018 г.

Рисунок 2 Убеждения пациентов в отношении МТХ



Рисунок 3 Многопрофильная группа *

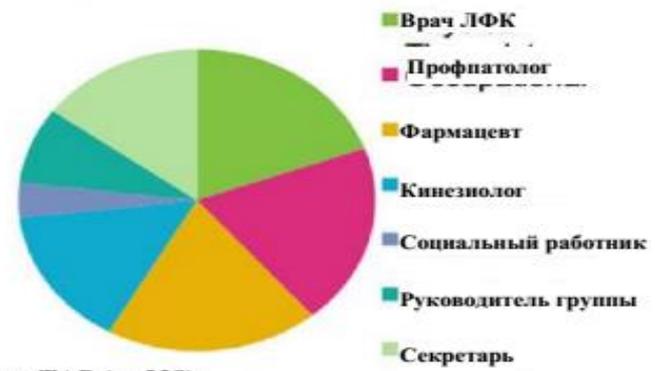
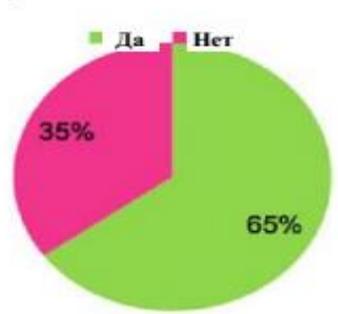
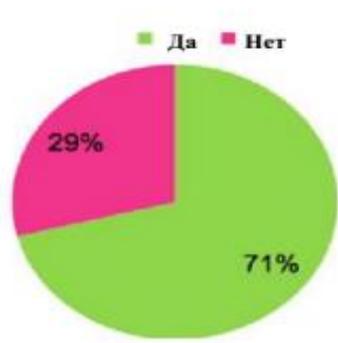


Рисунок 4 Использование многопрофильных услуг ТАР (n=228)

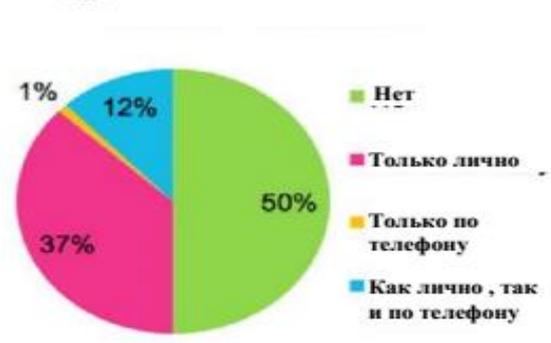
а) Участвовал в обучающей программе по терапии ИА



б) Посещал клинику в ТАР



с) Индивидуальная консультация с фармацевтом школы





Способ применения и дозы МТ:

- Когда решение начать прием МТХ сделано (в отличие от другого стБМАРП), есть методика "**оптимальной дозировки**"

Метотрексат 25 мг/п/к раз в неделю + фолиевая кислота по 5 мг/нед +/- В12 п/к

- Если не происходит 50% улучшение на 6-8 неделе **добавляют лефлунамид**
- Повторная оценка в 3 мес и 6 мес от начала введения препарата (+сравнение рентгеновских снимков)
- При достижении стойкой ремиссии (> 6 мес), **пациент выбирает** либо снизить дозу п/к метотрексата, либо переключиться на пероральный прием метотрексата



2 доклад Medac Satellite 2019

Дарио Камеллино выступил со вторым докладом и представил аудитории экспериментальное исследование STEMETRA, сокращенно от Step-down Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis. В этом исследовании 10 больных РА получали МТ 50 мг/в неделю в течение 4 недель подряд, затем 25 мг/нед в течение 4 недель и затем 15 мг / нед в течение 4 недель. Пациенты получали 12 мг фолиевой кислоты (ФК) через 12 ч после инъекции МТ.

8 из 9 пациенты показали сокращение в DAS28 > 1.2

4 пациента достигли ремиссии

2 пациента показали низкую активность заболевания

только 1 пациент был со средней активностью заболевания

Доктор напомнил аудитории большую часть группы пациентов уже получали МТ и ранее, но только теперь стали получать МТ подкожно и с увеличенной дозой ФК.

Пилотное исследование STEMETRA

Поэтапное уменьшение интенсивности терапии метотрексатом при ревматоидном артрите (сокращенно: STEMETRA)

10 пациентов с ранней стадией РА, средний возраст = 58 (± 12) лет, средний балл DAS28 = 5,9 ($\pm 1,0$)

(п/к) MTX 50 мг/неделя в течение 4 недель подряд, затем
25 мг/неделя в течение 4 недель, затем
15 мг/неделя в течение 4 недель

Все пациенты получали фолиевой кислоты для приема внутрь (лейковорин) в дозе 12 мг, через 12 часов после введения МТ

У 8/9 пациентов наблюдалось уменьшение балла DAS28 $> 1,2$



Фолиевая и фолиниевая кислота

-26 % снижение относительного риска возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта

-77 % снижение относительного риска увеличения активности АСТ/АЛТ

-61 % отмена МТХ



Folic Acid Supplementation Is Suboptimal in a National Cohort of Older Veterans Receiving Low Dose Oral Methotrexate

Gabriela Schmajuk et al.

medac

- Совместное назначение фолиевой кислоты пациентам, получающим низкие дозы перорального метотрексата часто рекомендуются, поскольку ФК уменьшает побочные явления и продлевает применение метотрексата (МТ). Тем не менее, мало известно о том, как часто новые пользователи метотрексата получают фолиевую кислоту, и какие факторы связаны с ее применением.
- Исследование стремится определить распространенность, предикторы и постоянство в использовании фолиевой кислоты в популяционной когорте пользователей МТ при ревматических заболеваниях.
- Была использована национальная, административная база данных пациентов, ветеранов здравоохранения (VHA), которая включала аптечные и лабораторные данные.
- Мы провели наблюдательное когортное исследование ветеранов старше 65 лет, которые были новыми пользователями МТ. Мы использовали логорифмическую регрессию для выявления независимых предикторов использования фолиевой кислоты и Анализ выживаемости Каплана-Мейера для изучения персистенции фолиевой кислоты с течением времени.
- Были изучены 2467 пациентов на МТ. 27% пациентов не назначали фолиевую кислоту через аптека VHA в течение 30 дней после начала МТ. Пациенты, которые не обращались к ревматологу на 23% реже получали фолиевую кислоту по сравнению с пациентами, которые посещали ревматолога в течение Базового периода (RR (95% Ди) 0,77 (0,72, 0,82)). Эти результаты остались без изменений даже после корректировки на демографические, клинические и другие факторы (скорректированный RR (95% ДИ) 0.78 (0.74, 0.85)). **Через 20 месяцев только 50% пациентов продолжали получать фолиевую кислоту.**

Table 1. Baseline characteristics of incident methotrexate users.

Characteristics		
N		2467
Demographics, N (%)		
	Age at cohort entry, mean (SD)	72.0 (7.0)
	Male	2364 (97)
	Non-white race	296 (12)
Methotrexate mean weekly dose, mg (mean SD)		12.8 (5.3)
Primary diagnosis requiring methotrexate, N (%)		
	Rheumatoid arthritis	1413 (57)
	Psoriasis/psoriatic arthritis	491 (20)
	Other	563 (23)
Comorbidities/baseline labs, N (%)		
	Charlson score (mean, SD)	1.8 (1.8)
	Poor renal function (< 60 by EGFR)*	691 (34)
	Baseline AST or ALT abnormal**	162 (7)
Baseline medication use, N (%)		
	Non-biologic DMARD	502 (20)
	Biologic DMARD	59 (2)
	Glucocorticoid	1205 (49)
Health care access during 12 months prior– 5 days after index methotrexate prescription, N (%)		
	# Outpatient encounters, mean (SD)	29.7 (27.9)
	# Primary care or subspecialty visits, mean (SD)	6.2 (6.4)
	# Outpatient medications, mean (SD)	10.4 (6.9)
	Any rheumatology visit	1612 (65)
	Any dermatology visit	679 (28)

* N = 2026

** N = 2283; abnormal defined as > upper limit of normal; for AST > 35 mg/mL; for ALT > 60 mg/ml.

doi:10.1371/journal.pone.0168369.t001



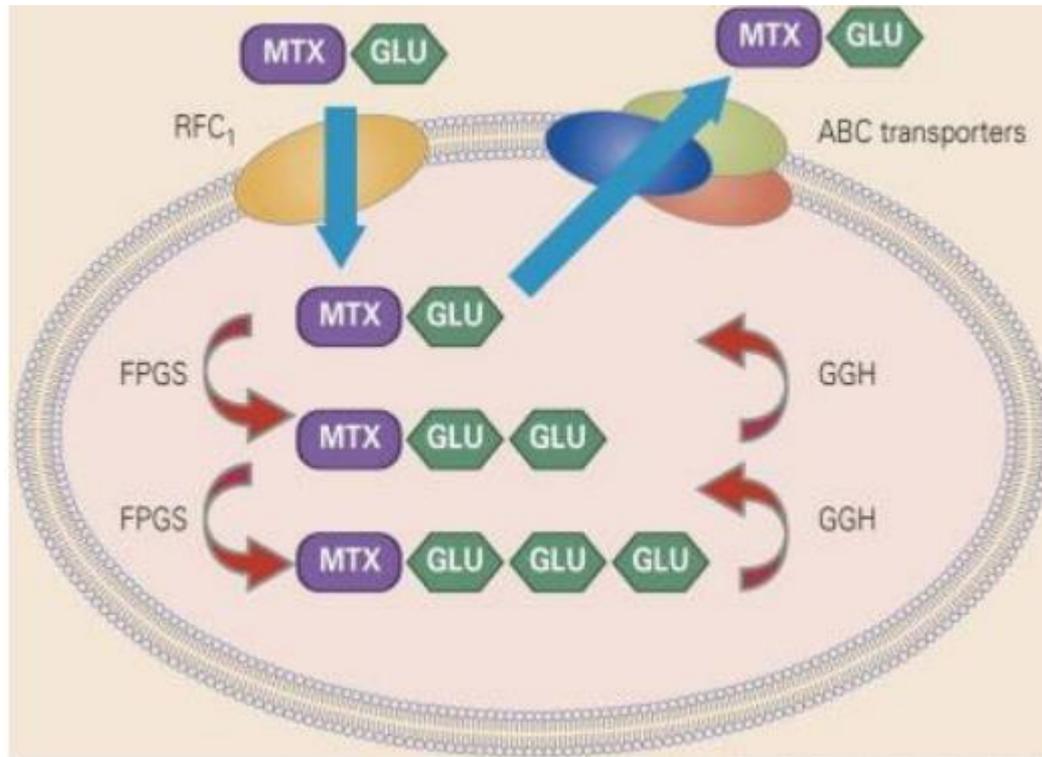
- Таким образом, несмотря на убедительные доказательства того, что назначение ФК должны быть должно сопровождать любое назначение МТ, многие пожилые, новых пациенты и пациенты, использующие низкодозированные пероральные формы МТ не получали рецепта на фолиевую кислоту. Выписка рецепта на фолиевую кислоту может значительно уменьшить частоту возникновения аномалий ЛФТ и может позволить приверженность к использованию МТ, который без сомнений является очень эффективным и недорогим препаратом для лечения РА и других ревматических заболеваний.



Kremer JM. J Rheum 2014;41:2099-101.

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/7-hydroxymethotrexate>

accessed on June 10th 2019. de Rotte MCFJ et al. Ann Rheum Dis 2015;74:408–14.



Внутри ячеек, до 4 дополнительных глутаматов (GLU) добавляются в МТ

Уровни МТ-полиглутамата (МТ-ПГ) влияют на эффективность терапии

Полиглутамация МТ занимает до 28 недель для достижения устойчивого состояния



3 доклад Medac Satellite 2019

- Последнее выступление Павлы Дозаловой было посвящено редким случаям при ЮИА. Заболевание может возникнуть даже у малышей от 1 года до 3 лет.
- По мнению доктора нельзя использовать кортикостероиды как БПВП, использование возможно только в таких заболеваниях, как болезнь Стилла.
- МТ следует использовать в качестве первой линии лечения
- Доктор считает необходимым раннее подкожное назначение, потому что данные два фактора способствуют прогнозированию ответа МТ.
- Она отметила, что биомаркеры не являются тем, что надо проводить на частой основе.
- Доктор делит непереносимости на несколько категорий: существует реальная и ассоциативная непереносимость препарата. Примерно 10-15% пациентов чувствуют недомогание, просто увидев желтый цвет предзаполненного шприца –и это нельзя относить к нежелательным явлениям
- Доктор Дозалова отметила, что дозировка МТ должна быть достаточно высокой для обеспечения достаточной биодоступности.
- Она начинает терапию с 15 мг/кв. м при подкожном пути введения, так как при парентеральном пути введения МТ начинает действовать быстрее. Эффект виден уже через 3 месяца у пациентов; только 30% не случается положительного ответа.



Прогностические факторы ответа на МТХ

Клинические / биомаркеры

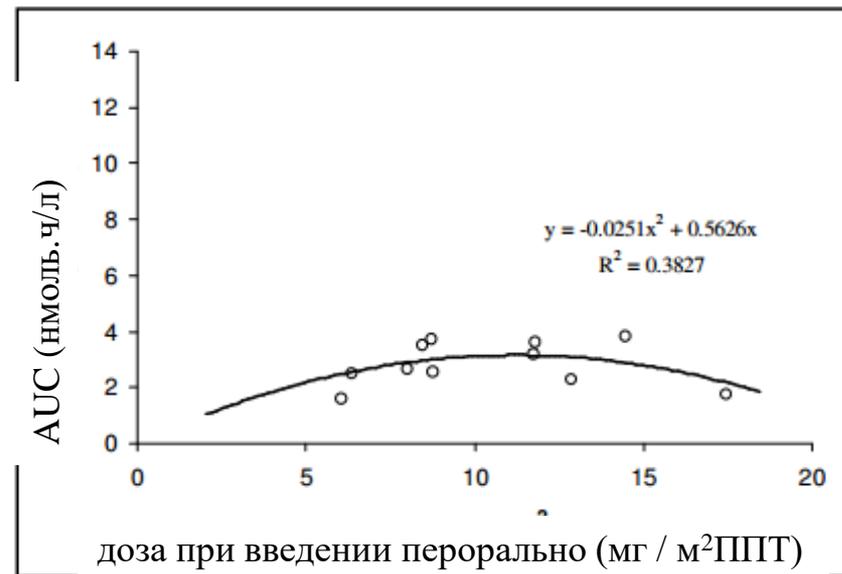
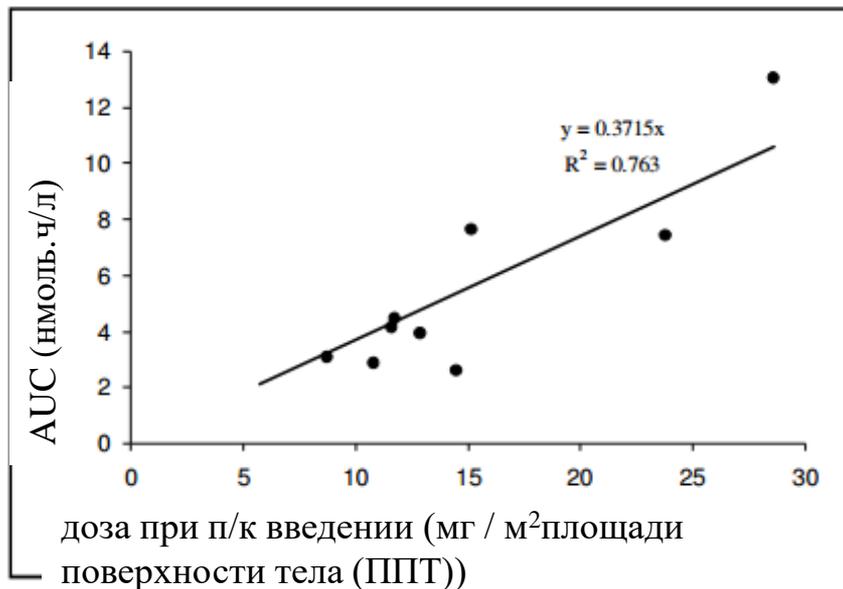
- Время от начала заболевания до начала применения МТХ
- Внутриклеточные полиглутаматы МТХ

Генетические варианты, которые позволяют прогнозировать ответ на МТХ

- 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид-трансформилаза (ATIC)
- инозин трифосфат-пирофосфатаза (ITPA)
- Специфический транспортер фолатов (SLC19A1)
- ОНП в метаболических путях МТХ скорее является маркером токсичности, а не эффективности МТХ.



Режим дозирования метотрексата



Clinical and Experimental Rheumatology 2009; 27: 1047-1053.

Prague experience: Short-term efficacy

DOI 10.1186/s12969-015-0099-z

Pediatric Rheumatology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration

J. Fraňková^{1,2}, S. Fingerhutová¹, K. Kobrová¹, R. Šrpl¹, D. Němcová¹, J. Hezál¹, M. Uher¹, M. Šelídková¹, L. Unková¹ and P. Doležalová^{1*}

Publication	No of patients	Prior disease duration	MTX dose (route)	ACR _{pedi70} (%) / CID (%)	
				6	12
Ruperto 2004 [33]	595	2.7 yrs (mean)	10 ± 2.3 mg/m ² (78 % p.o.)	38/12 ^b	
	40		14.5 ± 1.3 mg/m ² (s.c., i.m.) ^a		45/12.5 ^b
	40		28.5 ± 2.5 mg/m ² (s.c., i.m.) ^a		47.5/10 ^b
Bartoli 2007 [61]	125	1.45 yrs (med)	10 mg/m ² (NA)	26.4/NA	
Tynjala 2011 [62] ^c	20	1.5 mo (mean)	15–30 mg/m ² (p.o., s.c.)		60/25
Klein 2012 [50]	259	1.1 yrs (med)	0,4 mg/kg (p.o.)	51/NA	66/NA
	152	0.8 yrs (med)	0.42 mg/kg (s.c.)	53/NA	
Bulatović 2012 [13]	104	≥1 yrs	9.8 mg/m ² (NA)	38.5/NA	50/NA
Wallace 2012 [43]	43	5.2 mo (mean)	0.5 mg/kg (s.c.)	NA/23.3	NA/16.3
Moncrieffe 2013 [51]	87	1.3 yrs (med)	10–15 mg/m ² (70 % p.o.)	56.3/NA	
Pastore 2015 [53]	69	1.0 yrs (med)	15 mg/m ² (62 % p.o.)	52.2/NA	
Fraňova 2016	55	3.5 mo (med)	14.2 mg/m ² (18 % p.o.)	50.9/30.9	70.9 / 56.4

Prague experience: long-term – 52 patients

Girls n (%)	35 (67,3)
MTX dose mg/m²/wk	14,4
- s.c. n (%)	27 (79)
JIA subtype n (%)	
- Oligoarticular	19 (36,5)
- Polyarticular (RF+ n=1)	24 (46,1)
- Systemic with polyarthritis	5 (9,1)
- ERA	3 (5,8)
- PsA	1 (1,9)
Intolerance: MISS ≥ 6	
- at 24 mo	20,5 %
- at 36 mo (n=13)	0

Age median (IQR)	5,3 (2,8-0,6)
Inactivity reached n (%)	
- within 6 mo	34 (65)
F/U duration mo (IQR)	32 (28-40)
Inactive at last visit n (%)	20/34 (59)
---Remain on MTX	9 (27)
--- Off therapy	11 (32)
Relapse	14 (41)
---after MTX withdrawn or dose reduced in 13/14	



Девочки, n (%)	35 (67,3)	Медиана возраста (МКИ)	5,3 (2,8-0,6)
Доза MTX мг/м ² /неделя	14,4	Достигнуто неактивное состояние, n (%)	
- п/к, n (%)	27 (79)	- в течение 6 мес	34 (65)
Подтип ЮИА, n (%)			
- Олигоартрит	19 (36,5)	Продолжительность последующего наблюдения, мес (МКИ)	32 (28-40)
- Полиартрит (ревматоидный фактор + n=1)	24 (46,1)	Неактивное состояние на момент последнего визита, число (%)	20/34 (59)
- Системный с полиартритом	5 (9,1)	— Продолжали принимать MTX	9 (27)
- РРА	3 (5,8)	--- Прекратили терапию	11 (32)
- ПсА	1 (1,9)	Рецидив	14 (41)
Непереносимость: По шкале MISS ≥ 6		— после отмены MTX или снижения дозы у 13/14	
- в 24 мес	20,5 %		
- в 36 мес (n=13)	0		



Вопрос преемственности

«целенаправленный, запланированный переход подростков и молодых людей с хроническими физическими и медицинскими состояниями из систем детского здравоохранения, в системы здравоохранения для взрослых»

- Процесс
- Административный аспект
- Личный аспект

ARD Online First, published on November 1, 2016 as 10.1136/annrheumdis-2016-210112

Recommendation



EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases

Helen E Foster,¹ Kirsten Minden,^{2,3} Daniel Clemente,⁴ Leticia Leon,^{5,6} Janet E McDonagh,⁷ Sylvia Kamphuis,⁸ Karin Berggren,⁹ Philomine van Pelt,¹⁰ Carine Wouters,¹¹ Jennifer Waite-Jones,¹² Rachel Tattersall,¹³ Ruth Wyllie,¹⁴ Simon R Stones,¹⁵ Alberto Martini,¹⁶ Tamas Constantin,¹⁷ Susanne Schalm,¹⁸ Berna Fidanci,¹⁹ Burak Erer,²⁰ Erkan Dermikaya,²¹ Seza Ozen,²² Loreto Carmona²³



Практически у 50 % детей с ЮИА активная форма заболевания наблюдается вплоть до совершеннолетия **Nordal E et al Arthritis Rheum 2011, Bertilsson L et al J Rheumatol 2013, Selvaag AM et al ARD 2016**

- Очевидная необходимость непрерывной терапии, соответствующей возрасту пациента

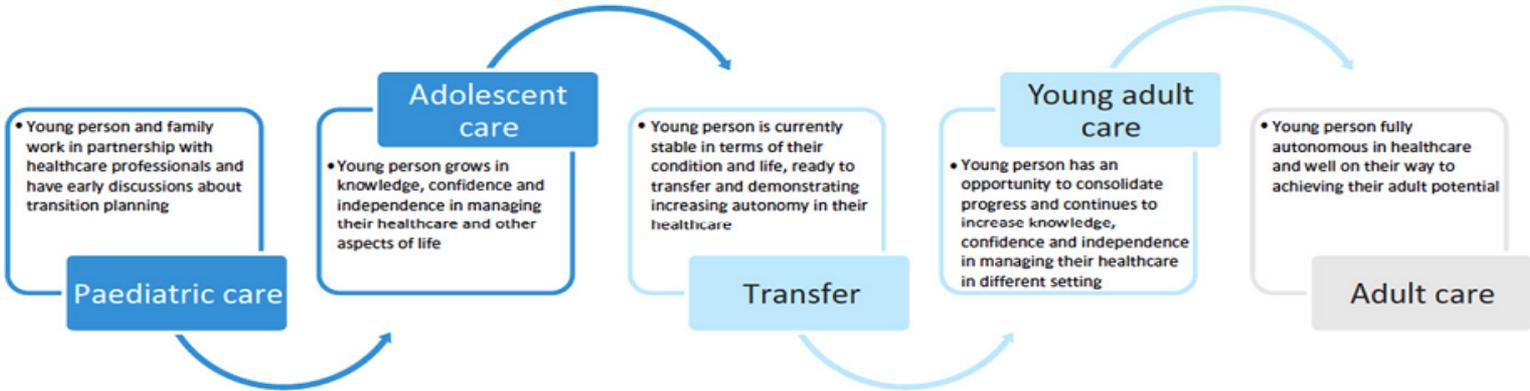
По текущей ситуации в Европе:

- Только в 51 % центров существует определенный «план перехода»
- Специальные амбулаторно-поликлинические условия для перехода доступны в 53 % центров



Structured transition programme for young people and their parents

The 'push'



The 'pull'

Healthcare professionals trained in principles of adolescent health

Age-appropriate environment



Благодарю за внимание!

medac