

# Анализ зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите

Гриднева Г.И.<sup>1</sup>, Муравьев Ю.В.<sup>1</sup>, Глухова С.И.<sup>1</sup>, Аронова Е.С.<sup>1</sup>, Самаркина Е.Ю.<sup>1</sup>,  
Баймеева Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Разработка терапевтического лекарственного мониторинга метотрексата (МТ) остается важной и до конца не решенной задачей. Цель исследования — изучить динамику концентрации метаболитов МТ в группах пациентов с разным ответом на терапию МТ, выявить клинические особенности этих групп.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 79 больных ревматоидным артритом (РА), среди которых было 65 (82%) женщин и 14 (18%) мужчин (средний возраст — 53±11 лет). Проводилось определение в эритроцитах (ЭР) и мононуклеарах (МО) моноглутамата МТ, а также основных метаболитов МТ: полиглутаматов с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ2–4) и 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ) через 4, 12, 24 и 36 нед после начала лечения МТ.

**Результаты и обсуждение.** Среди завершивших 24-недельное наблюдение пациентов 34 ответили на терапию МТ (1-я группа) и 36 на нее не ответили (2-я группа). Пациенты двух групп не различались по концентрации различных метаболитов МТ через 4 нед, возрасту, индексу массы тела, длительности РА, величине DAS28, рентгенологической стадии, функциональному классу, наличию внесуставных проявлений, разовой и кумулятивной дозам МТ. В 1-й группе через 12 нед терапии выявлена более высокая концентрация 7-ОН-МТ (ЭР), через 24 нед — более высокая концентрация 7-ОН-МТ (МО) и более низкий уровень МТПГ3 (ЭР).

**Заключение.** Концентрация 7-ОН-МТ после 12 и 24 нед терапии оказалась выше в группе больных, ответивших на терапию. 7-ОН-МТ представляется более стойким метаболитом МТ и, следовательно, более применим для терапевтического лекарственного мониторинга МТ. Уровень МТ и его метаболитов (моноглутамата МТ, МТПГ2 и 7-ОН-МТ) у ответивших на терапию со временем постепенно снижается. Концентрация 7-ОН-МТ 14,5 нмоль/л может являться предиктором хорошего ответа на терапию МТ.

**Ключевые слова:** терапевтический лекарственный мониторинг; метотрексат; ревматоидный артрит; полиглутаматы; хроматомасс-спектрометрия.

**Контакты:** Галина Игоревна Гриднева; galinakugno@rambler.ru

**Для ссылки:** Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ и др. Анализ зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2022;16(4):15–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-15-20

## *Analysis of the relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis*

*Gridneva G.I.<sup>1</sup>, Muravyov Yu.V.<sup>1</sup>, Glukhova S.I.<sup>1</sup>, Aronova E.S.<sup>1</sup>, Samarkina E.Yu.<sup>1</sup>,  
Baimeeva N.V.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Mental Health Research Center, Moscow*

*<sup>1</sup>34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>34, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

*The development of therapeutic drug monitoring of methotrexate (MT) remains an important and unresolved problem.*

**Objective:** *to study the dynamics of the concentration of MT metabolites in groups of patients with different responses to MT therapy, to identify the clinical features of these groups.*

**Patients and methods.** *The study included 79 patients with rheumatoid arthritis (RA), including 65 (82%) women and 14 (18%) men (mean age 53±11 years). MT monoglutamate was measured in erythrocytes (ER) and mononuclear cells (MO), as well as the main MT metabolites: polyglutamates with 2, 3 and 4 glutamate residues (MTPG2-4), as well as 7-hydroxymethotrexate (7-OH-MT) after 4, 12, 24 and 36 weeks after the start of MT treatment.*

**Results and discussion.** *Among the patients who completed the 24-week follow-up, 34 responded to MT therapy (Group 1) and 36 did not respond to it (Group 2). Patients of the two groups did not differ in the concentration of various metabolites of MT after 4 weeks, age, body mass index, duration of RA, DAS28 value, radiological stage, functional class, presence of extra-articular manifestations, single and cumulative doses of MT. In the 1st group after 12 weeks of therapy, a higher concentration of 7-OH-MT (ER) was detected, after 24 weeks — a higher concentration of 7-OH-MT (MO) and a lower level of MTPH3 (ER).*

**Conclusion.** The concentration of 7-OH-MT after 12 and 24 weeks of therapy was higher in the group of patients who responded to therapy. 7-OH-MT appears to be a more persistent metabolite of MT and therefore more applicable for therapeutic drug monitoring of MT. The level of MT and its metabolites (MT monoglutamate, MTPG2 and 7-OH-MT) gradually decreases over time in responders to therapy. A 7-OH-MT concentration of 14.5 nmol/l may be a predictor of a good response to MT therapy.

**Keywords:** therapeutic drug monitoring; methotrexate; rheumatoid arthritis; polyglutamates; chromate mass spectrometry.

**Contact:** Galina Igorevna Gridneva; galinakugno@rambler.ru

**For reference:** Gridneva GI, Muravyov YuV, Glukhova SI, et al. Analysis of the relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):15–20.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-4-15-20

Метотрексат (МТ), цитостатик из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, используется в качестве препарата первой линии терапии ревматоидного артрита (РА) [1]. Поскольку МТ является лишь пролекарством, практический интерес представляет исследование закономерностей превращения его в активные формы в клетках организма. *Терапевтический лекарственный мониторинг* — комплекс мероприятий по определению концентрации лекарственных веществ в физиологических жидкостях пациентов с целью подбора оптимальной схемы дозирования, наиболее эффективной для конкретного пациента, и минимизации нежелательных явлений (НЯ), связанных с лекарственным препаратом [2]. Ключевым звеном терапевтического лекарственного мониторинга МТ является измерение концентраций наиболее стабильных его метаболитов, а также продуктов ранней и поздней стадий превращения МТ — полиглутаматов с короткой цепью. Акцент на стабильных формах метаболитов обусловлен стремлением минимизировать погрешность при исследовании. Нельзя исключить, что скорость метаболизма МТ зависит от клинических характеристик больных и сопутствующей лекарственной терапии. Остается также неясной роль 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ), который является катаболитом МТ и при этом достаточно стойким, хорошо определяемым соединением.

**Цель исследования** — изучить изменение концентрации метаболитов МТ в динамике, выявить закономерность распределения различных метаболитов у больных, ответивших и не ответивших на терапию МТ, определить клинические особенности групп с разным ответом на терапию МТ.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 79 больных РА, среди которых было 65 (82%) женщин и 14 (18%) мужчин (средний возраст —  $53 \pm 11$  лет), не получавших ранее МТ.

**Критериями включения** в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет; диагноз РА, соответствующий критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., начало терапии МТ не ранее чем за 4 нед до включения в исследование, возможность проведения контрольных визитов.

**Критерии исключения:** планируемая беременность; противопоказания к назначению МТ согласно инструкции по применению препарата; снижение функции почек; повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 1,5 раза относительно верхней границы нормы; наличие хронических инфекционных заболеваний (ВИЧ, сифилиса, гепатита В, С, туберкулезной инфекции).

Все больные имели нормальную выделительную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации  $>60$  мл/мин). Всем больным был назначен МТ в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> поверхности

тела. Характеристика больных приведена в табл. 1.

Во время каждого визита оценивали состояние больного с использованием индекса DAS28, наличие НЯ, информацию о принимаемых лекарственных препаратах, вычисляли ИМТ, а также суммарную дозу МТ, полученную больным. Регистрировали число пропущенных введений МТ. Оценивали безопасность лечения (на 4-й, 12-й, 24-й и 36-й неделе терапии) и соответствие достижению целей терапии (на 4-й, 12-й, 24-й и 36-й неделях терапии). Достижение целей терапии — ремиссии или низкой активности заболевания — устанавливали по индексу DAS28, рассчитанному по СРБ. Больные, достигшие ремиссии или низкой активности РА, были отнесены в 1-ю группу (ответившие на терапию). Больные, не ответившие на терапию, составили 2-ю группу.

Исследовали общий анализ крови, концентрацию АЛТ, АСТ, СРБ и основных метаболитов МТ. Определение в эритроцитах (ЭР) и мононуклеарах (МО) моноглутамата МТ, полиглутаматов с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ2–4), а также 7-ОН-МТ проводили методом тандемной хромато-масс-спектрометрии после 4, 12, 24 и 36 нед терапии, результат выражали в нмоль/л. Фракцию МО выделяли методом наслаивания на верографин-фиколл.

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Полученные результаты оценивали с помощью критериев  $\chi^2$  Пирсона, t-критерия Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест Манна–Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для поиска предикторов ответа на терапию выполняли корреляционный анализ по Спирмену.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты.** Эффективность терапии МТ определяли по результатам 24-недельного лечения, поскольку с точки зрения терапевтической стратегии принципиально важно достичь целей терапии в максимально сжатые сроки. Через 24 нед 34 (43%) больных достигли целей терапии (1-я группа) и 36 (46%) — не достигли (2-я группа). МТ был отменен у 5 (6%) больных из-за возникших НЯ. Выбыли из исследования в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции 4 (5%) пациента.

У пациентов 1-й и 2-й групп после 4 нед лечения концентрация различных метаболитов МТ не различалась (рис. 1–5). Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, про-

Таблица 1. Характеристика больных РА (n=79)  
Table 1. Characteristics of patients with RA (n=79)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	65 (82)
Мужчины, n (%)	14 (18)
Возраст, годы M±σ	53±11
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±σ	26,4±4,6
Длительность заболевания на момент включения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,0; 20,0]
Длительность РА 6 мес, n (%)	27 (34)
РФ (+), n (%)	48 (50)
АЦЦП (+), n (%)	51 (65)
DAS28 на момент включения, M±σ	5,4±1
Функциональный класс, n (%):	
I	7 (9)
II	68 (86)
III	4 (5)
IV	–
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	8 (10)
II	62 (78)
III	6 (8)
IV	3 (4)
Наличие эрозий в суставах, n (%)	26 (32)
Внесуставные проявления, n (%)	5 (6)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
нет	36 (46)
только АГ	20 (25)
только ХАИТ	4 (5)
АГ + ХАИТ	3 (4)
АГ + другие заболевания	5 (6)
только СД	1 (1)
другие	10 (13)

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АГ – артериальная гипертензия; ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит; СД – сахарный диабет.

должительности заболевания, величине DAS28, рентгенологической стадии, функциональному классу, наличию внесуставных проявлений, характеру и числу коморбидных состояний. Разовая и кумулятивная дозы МТ также не различались. Пациенты 2-й группы чаще применяли статины, однако различия не были статистически значимыми (табл. 2).

Ниже приведены данные сравнения концентраций метаболитов МТ в ЭР (см. рис. 1). Поскольку в целом содержание метаболитов МТ в МО прямо коррелировало с их концентрацией в ЭР, эти результаты в графическом виде не представлены. В отдельных случаях мы приводим эти данные, поскольку они позволяют подчеркнуть значимость полученных результатов.

В группе пациентов, ответивших на терапию, концентрация моноглутамата МТ в ЭР с течением времени уменьшалась ( $p_{1-4}=0,027$ ,  $p_{3-4}=0,005$ ; см. рис. 1). Аналогичная картина у больных этой группы наблюдалась при измерении концентрации МТ в МО ( $p_{3-4}=0,019$ ). Во 2-й группе различия уровня моноглутамата МТ в ЭР были значимыми между 4-й и 24-й неделями ( $p_{1-3}=0,04$ ), а также между 12-й и 24-й неделями

( $p_{2-3}=0,004$ ). На остальных этапах лечения различий не отмечалось.

На рис. 2 показано, что уровень МТПГ2 также уменьшался, однако различия были статистически незначимыми ( $p>0,05$  во всех случаях), за исключением данных на 24-й и 36-й неделях терапии во 2-й группе ( $p_{3-4}=0,009$ ).

Уровень 7-ОН-МТ также постепенно снижался (см. рис. 3). Для пациентов 1-й группы  $p_{1-4}=0,031$ ;  $p_{3-4}=0,018$ . Через 12 нед терапии в 1-й группе содержание 7-ОН-МТ в ЭР было значимо выше, чем во 2-й группе, и его медиана составляла 28,19 [7,28; 58,07] и 5,89 [0,79; 20,03] нмоль/л соответственно ( $p=0,002$ ). Концентрация остальных фракций не различалась. При определении уровня 7-ОН-МТ в МО существенными результатами можно считать следующие: 1) после 24 нед терапии в 1-й группе определялась статистически значимо более высокая концентрация 7-ОН-МТ, чем во 2-й группе: 5,23 [1,39; 12,52] и 1,05 [0,07; 3,55] нмоль/л соответственно ( $p=0,006$ ); 2) через 36 нед она оказалась статистически значимо ниже, чем через 24 нед, а 75-й перцентиль составил 2,55 нмоль/л. В ходе остальных визитов

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)  
Table 2. Comparative characteristics of patients in groups 1 and 2, n (%)

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=36)
Курильщики	5 (15)	5 (13)
Наличие эрозий	9 (27)	14 (37)
ИМТ 25–30 кг/м <sup>2</sup>	14 (42)	27 (37)
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	5 (15)	9 (24)
Старший возраст*	13 (39)	16 (43)
Прием статинов	2 (6)	6 (17); p=0,15
Прием омепразола	3 (9)	9 (24); p=0,09

\*Для мужчин – 65 лет и старше, для женщин – 60 лет и старше.

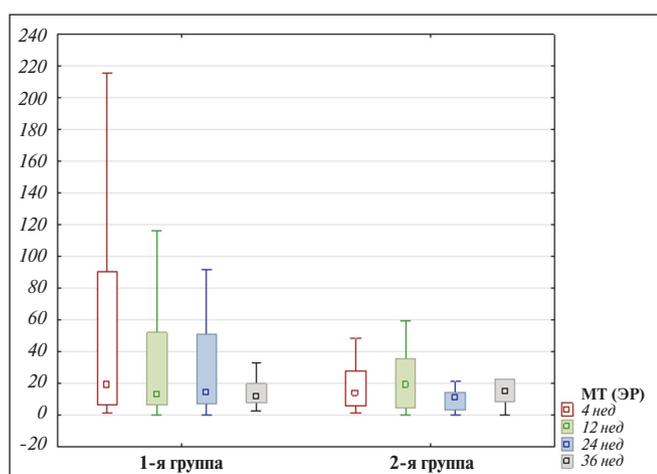


Рис. 1. Концентрация моноглутамата МТ в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Me [25-й; 75-й перцентили])

Fig. 1. Concentration of MT monoglutamate in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

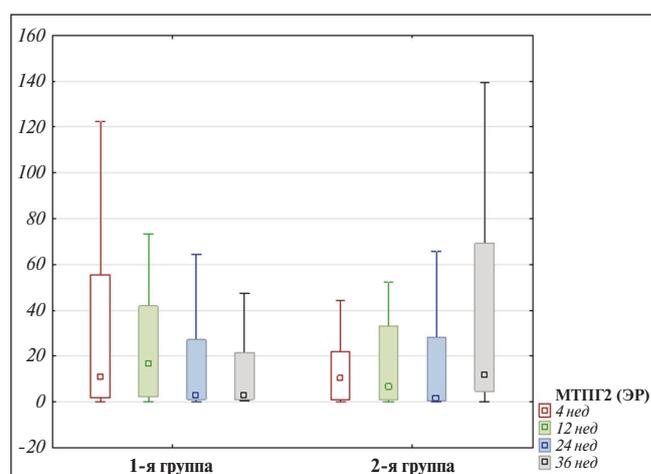


Рис. 2. Концентрация МТПГ2 в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Me [25-й; 75-й перцентили])

Fig. 2. MTPG2 concentration in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

статистически значимых различий по данному показателю не выявлено.

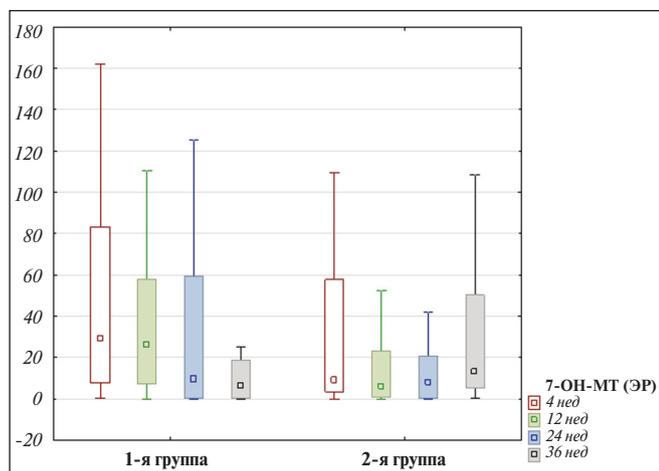
Для характеристики значимости различий между 1-й и 2-й группой по концентрации 7-ОН-МТ, отмечавшихся на момент 2-го визита (12 нед), был выполнен ROC-анализ, подтвердивший приемлемый уровень чувствительности и специфичности указанного параметра (см. рис. 4). Площадь под кривой составила 0,652 (0,547–0,757),  $p=0,007$ . При концентрации 7-ОН-МТ 14,5 нмоль/л чувствительность достигала 62%, специфичность – 69%. Таким образом, уровень 7-ОН-МТ  $\geq 14,5$  нмоль/л может являться предиктором хорошего ответа на терапию МТ.

На рис. 5 и 6 представлена динамика концентрации МТПГ3 и МТПГ4. Отмечалось постепенное нарастание уровня этих метаболитов с течением времени, однако статистически значимых различий между группами не получено. Уровень МТПГ3 в ЭР после 24 нед терапии в 1-й группе оказался значимо ниже, чем во 2-й группе: 7,83 [1,04; 36,21] и 36,91 [6,91; 77,33] нмоль/л соответственно ( $p=0,002$ ). Различий в концентрации остальных метаболитов МТ на данном этапе исследования не выявлено.

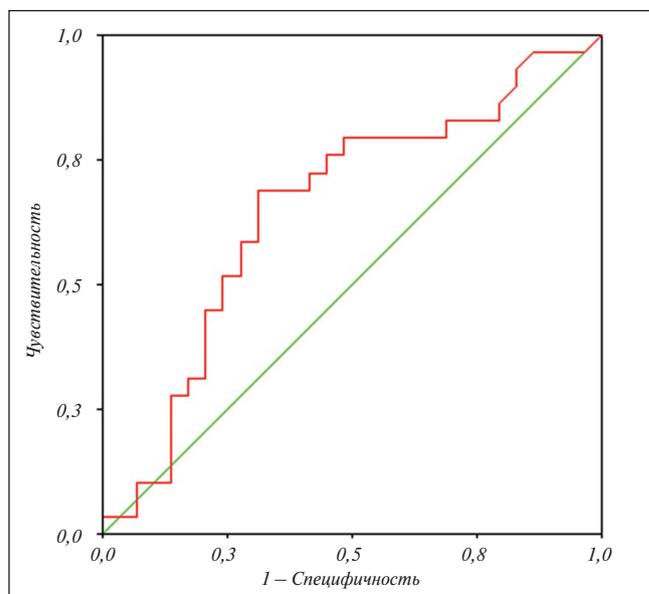
Доза МТ в 1-й и 2-й группах существенно не различалась и во всей когорте (суммарно в двух группах) составляла в

среднем  $15,3 \pm 3,6$  мг/нед через 4 нед,  $18,2 \pm 3,4$  мг/нед через 12 нед и  $17,9 \pm 4,2$  мг/нед через 24 нед. Суммарная доза МТ после 4 нед лечения равнялась в среднем  $58 \pm 15$  мг и прямо коррелировала с концентрацией МТПГ4 в ЭР ( $r=0,29$ ) и МО ( $r=0,31$ ) и МТПГ3 в ЭР ( $r=0,27$ ),  $p<0,05$  во всех случаях. После 12 нед лечения она достигала  $202 \pm 54$  мг и прямо коррелировала с концентрацией МТПГ4 в МО ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), а после 24 нед лечения – уже  $398 \pm 100$  мг, корреляций между ее величиной и концентрацией различных метаболитов не выявлено. Суммарная доза МТ через 36 нед составила  $591 \pm 152$  мг и прямо коррелировала с концентрацией МТПГ4 в ЭР ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ). Корреляционный анализ по Спирмену признаков, ассоциирующихся с достижением терапевтических целей, подтвердил полученные данные: с достижением целей лечения через 24 нед прямо коррелировали уровень 7-ОН-МТ в ЭР после 12 нед терапии ( $r=0,26$ ) и уровень 7-ОН-МТ в МО после 24 нед терапии ( $r=0,355$ ).

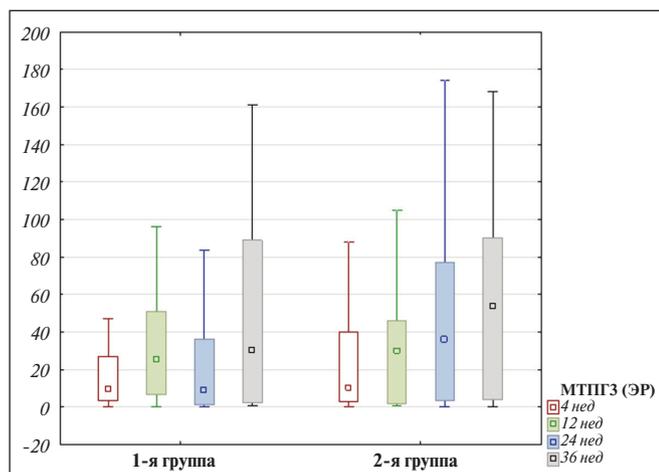
**Обсуждение.** Определяемый уровень метаболитов МТ в МО достаточно низкий, что требует высокой чувствительности методики и может накладывать ограничения на выполнение данного исследования в клинической практике. Следовательно, возможность надежно оценить концентрацию определенных (стабильных) соединений в МО открывает пер-



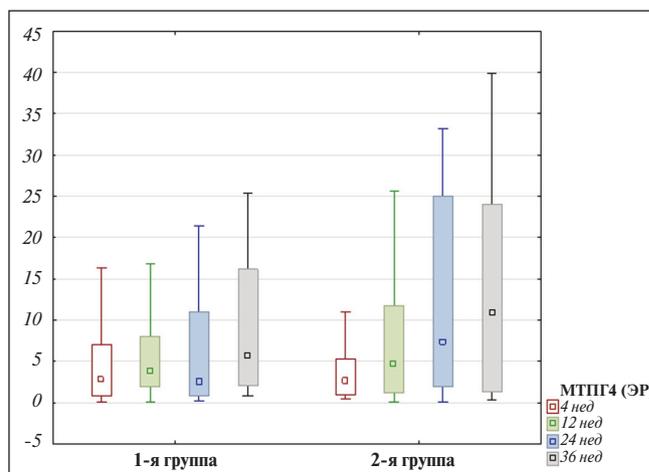
**Рис. 3.** Концентрация 7-ОН-МТ в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Me [25-й; 75-й перцентили])  
**Fig. 3.** Concentration of 7-OH-MT in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])



**Рис. 4.** ROC-анализ чувствительности и специфичности показателя 7-ОН-МТ  
**Fig. 4.** ROC analysis of sensitivity and specificity of the 7-OH-MT



**Рис. 5.** Концентрация МТПГ3 в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Me [25-й; 75-й перцентили])  
**Fig. 5.** MTPG3 concentration in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])



**Рис. 6.** Концентрация МТПГ4 в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Me [25-й; 75-й перцентили])  
**Fig. 6.** MTPG4 concentration in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

спективы для изучения метаболизма МТ именно в иммунокомпетентных клетках.

Одним из основных катаболитов МТ является 7-ОН-МТ, который синтезируется из МТ с помощью альдегидоксидазы [3]. Фармакокинетика 7-ОН-МТ изучена в основном при лечении онкологических больных высокими дозами МТ, и с этим соединением связывают главным образом токсичность МТ, особенно в отношении почек [4–6].

В экспериментах на крысах было установлено, что более интенсивное образование 7-ОН-МТ может способствовать уменьшению полиглутаминирования МТ и, следовательно, снижению эффективности препарата [3]. Тем не менее в нашей работе уровень 7-ОН-МТ прямо коррелировал с достижением целей терапии. Можно предположить, что в группе ответивших на терапию процесс катаболизма МТ и

выведение его из клеток протекает медленнее. Таким образом, 7-ОН-МТ может являться суррогатным маркером более эффективного с клинической точки зрения метаболизма МТ. Ценность полученных результатов подчеркивает большая стойкость соединения 7-ОН-МТ, что позволяет не просто уверенно определять его количество в иммунокомпетентных клетках, но и получать результаты, пригодные для статистического анализа.

Обращает на себя внимание четкая корреляция уровня длинноцепочечных метаболитов МТ с его суммарной дозой в первые недели лечения, что подтверждает важность быстрой эскалации дозы МТ для достижения целевых показателей концентрации активных метаболитов и в конечном счете максимально быстрого развития лечебного эффекта. И хотя в некоторых работах указывается на отсутствие до-

зозависимого эффекта при накоплении метаболитов МТ [7], следует дифференцировать разовую и кумулятивную дозы препарата.

Во 2-й группе обнаружены статистически значимые различия в содержании МТПГ2 после 24 и 36 нед терапии. Это может свидетельствовать как о более быстром метаболизме МТ у этих пациентов, так и об их меньшей комплаентности. Выявленные различия требуют тщательного изучения, в том числе с позиций протеомики и фармакогеномики.

В имеющейся выборке не удалось обнаружить статистически значимых различий в использовании статинов в группах ответивших и не ответивших на терапию. Известно, что подавляющее большинство применяемых в настоящий момент статинов снижают скорость метаболизма и экскреции МТ (данные международного ресурса drugbank.com со ссылкой на актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов [8]). Ранее при исследовании 33 больных было показано, что прием статинов, вероятно, оказывает положительное влияние на накопление МТПГ, однако эти сведения рекомендовалось использовать с осторожностью, поскольку

на 24-й неделе терапии положительной корреляции между приемом статинов и уровнем метаболитов МТ уже не отмечалось [9]. К сожалению, относительно небольшой объем выборки в нашей работе не позволяет провести многофакторный анализ полученных результатов. Необходимы дальнейшие исследования для выявления закономерности лекарственного взаимодействия МТ и статинов.

**Заключение.** Концентрация 7-ОН-МТ после 12 и 24 нед терапии была статистически значимо выше в группе больных, ответивших на терапию. 7-ОН-МТ представляется более стойким метаболитом МТ и, следовательно, в большей степени применим для терапевтического лекарственного мониторинга МТ. Концентрация МТ и его метаболитов (моноглутамата МТ, МТПГ2 и 7-ОН-МТ) у больных, ответивших на лечение МТ, со временем снижается. Уровень 7-ОН-МТ  $\geq 14,5$  нмоль/л может являться предиктором хорошего ответа на терапию МТ.

Таким образом полученные данные послужат более глубоко пониманию фармакокинетики МТ у больных с разным типом ответа на этот препарат.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
- Burton ME, editor. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Danila MI, Hughes LB, Brown EE, et al. Measurement of erythrocyte methotrexate polyglutamate levels: ready for clinical use in rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):342-7. doi: 10.1007/s11926-010-0120-3.
- Dalrymple J, Stamp L, O'Donnell J. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3299-308. doi: 10.1002/art.24034.
- De Rotte MCFJ, den Boer E, de Jong PHP, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725. Epub 2013 Dec 2.
- Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2766-74. doi: 10.1002/art.20460.
- Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095-103. doi: 10.1002/art.22129.
- European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Revision 1*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf)
- Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Баймеева НВ и др. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020;14(4):60-4. [Gridneva GI, Murav'ev YuV, Baimeeva NV, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(4):60-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-60-64

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2022/8.06.2022/15.06.2022

### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Технология определения полиглутаматов метотрексата в рамках терапевтического лекарственного мониторинга у больных ревматоидным артритом» (AAAA-A20-120040190015-5).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic "Technology for the determination of methotrexate polyglutamates in therapeutic drug monitoring in patients with rheumatoid arthritis" (AAAA-A20-120040190015-5).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>  
Муравьев Ю.В. <https://orcid.org/0000-0003-2119-2112>  
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>  
Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>  
Баймеева Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4429-4114>