

Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом

Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 07.11.2014

Цель — оценить безопасность лечения метотрексатом (МТ) в форме раствора для подкожных инъекций больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Включенным в исследование 237 больным РА в рамках протокола РЕМАРКА назначался МТ в форме раствора для подкожных инъекций (Методжект) с оценкой стандартных показателей безопасности лечения.

Результаты. В целом неблагоприятные реакции отмечались у 49 (21%) больных: у 30 (30%) в группе I (с РА длительностью <6 мес) и у 19 (14%) — в группе II (с РА длительностью >6 мес), в большинстве случаев — на фоне достигнутой средней разовой дозы МТ 20,9±3,45 мг/нед. Часто (>1%, но <10%) наблюдались: повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, тошнота, постинъекционные реакции, алопеция, сыпь, кожные реакции в месте введения, инфекции, лейкопения; нечасто (термин ВОЗ, соответствующий 0,1–1%) отмечались: диарея, металлический привкус во рту, абсцесс/инфильтрат мягких тканей, развившийся в отдалении от места инъекции, что привело к отмене МТ у 4,2% больных.

Заключение. Полученные результаты позволяют обсуждать целесообразность подкожного применения МТ до назначения генно-инженерных биологических препаратов, что может не только уменьшить финансовые затраты, но и улучшить безопасность больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; безопасность; метотрексат в форме раствора для подкожных инъекций; неблагоприятные реакции; неблагоприятные события.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371–374.

SAFETY OF USING METHOTREXATE SOLUTION FOR SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Muravyev Yu.V., Gridneva G.I., Karateev D.E., Luchichina E.L.

Objective: to evaluate the safety of treatment with methotrexate (MT) solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. 237 RA patients enrolled in the study within the REMARCA protocol were given MT solution for subcutaneous injections (Metoject) to assess the standard parameters of therapy safety.

Results. Overall, adverse events (AE) were noted in 49 (21%) patients. In 30 (30%) of them RA duration was less than 6 months (Group 1) and in 19 (14%) — more than 6 months (Group 2), in most cases average MT dose was 20.9±3.45 mg/week. Elevation of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, nausea, postinjection reactions, alopecia, rash, infections, and leukopenia, were common (> 1%, but <10%); diarrhea, metallic taste in the mouth, soft tissue abscess/infiltration developing far from the injection site, were uncommon (the WHO term corresponding to 0.1–1%). AE required MT discontinuation in 4.2% of the patients.

Conclusion. The results of the study allow discussing subcutaneous MT administration before treatment with biologicals, which makes it possible not only to reduce financial expenditures, but also to improve patient safety.

Key words: rheumatoid arthritis; safety; methotrexate solution for subcutaneous injections; adverse events.

For reference: Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchichina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):371–374 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-371-374>

Цель исследования — оценить безопасность лечения метотрексатом (МТ) [1–4] в форме раствора для подкожных инъекций больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы

В рамках протокола РЕМАРКА [5] в исследование были включены 237 больных недавно возникшим (ранним) и развернутым РА (в том числе с длительностью РА до 6 мес — 101, более 6 мес — 136). Всем больным назначался МТ в форме раствора для подкожных инъекций (Методжект) в начальной дозе 10 мг/нед, с быстрым увеличением дозы до 20–30 мг/нед. При этом учитывали разо-

вую (мг/нед), кумулятивную (мг), фактическую расчетную (мг/м²) дозы МТ и все неблагоприятные события (НС), как связанные с приемом МТ — неблагоприятные реакции (НР), — так и не связанные с ним. Согласно программе исследования все больные ежемесячно проходили «малое» обследование, включавшее визит к лечащему врачу, анализ крови — общий и биохимический, в сокращенном виде — на содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинина. По показаниям проводились дополнительные анализы крови и мочи, электрокардиография (ЭКГ), рентгенография или компьютерная томография

(КТ) органов грудной клетки, консультации специалистов других профилей (дерматолог, кардиолог и др.). Полученные данные заносились в общую базу. У всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата, регистрировали возникавшие в период его применения НС и/или НР [6, 7]. Лечащий врач заполнял специальный опросник, отражающий: ухудшение самочувствия, появление новых жалоб, значимые (выше или ниже границ нормы) изменения общего и биохимического анализа крови, описание симптомов и времени их возникновения; тяжести их по 4-балльной шкале, кодирование согласно классификации Т. Woodworth и соавт. [8]; стандартизованную оценку причинно-следственной связи с приемом препарата [9] (по следующим градациям: сомнительная, возможная, вероятная и определенная). НС, соответствующие двум последним градациям, именовали «связанные с препаратом» и считали НР. НС, соответствующие 4-й степени тяжести, т. е. серьезные, являлись основанием для госпитализации продления госпитализации либо представляли потенциальную угрозу жизни больного и требовали отмены препарата. НС инфекционного характера, требовавшие применения антибактериальных препаратов и отмены МТ, также считали серьезными.

По частоте возникновения все НР, согласно классификации ВОЗ, разделяли на очень частые (возникают более чем у 10%); частые (у 1–10%); менее частые (у 0,1–1%); редкие (у 0,01–0,1%); очень редкие (менее чем у 0,01% больных). Данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0.

Таблица 1 Сводные данные о НР, возникших в период лечения МТ в форме раствора для подкожных инъекций

Характер НР	Число НР, n (%)
Всего	49 (20,7)
Повышение уровня АЛТ:	
1,2–1,5 × ВГН	4 (1,7)
1,6–3,0 × ВГН	4 (1,7)
3,1–8,0 × ВГН	6 (2,5)
>8,0 × ВГН	1 (0,4)
всего	12 (5,1)
Повышение уровня АСТ:	
1,2–1,5 × ВГН	2 (0,8)
1,6–3,0 × ВГН	8 (3,4)
3,1–8,0 × ВГН	1 (0,4)
>8,0 × ВГН	0
всего	10 (4,2)
Тошнота	8 (3,4)
Постдозовые реакции	6 (2,5)
Алопеция	5 (2,1)
Сыпь	5 (2,1)
Кожные реакции в месте введения	3 (1,3)
Инфекции, потребовавшие назначения антибиотиков либо противовирусных препаратов	3 (1,3)
Лейкопения <3,0 × 10 ⁹ /л	3 (1,3)
Диарея	2 (0,8)
Металлический привкус во рту	1 (0,4)
Абсцесс/инфильтрат мягких тканей	1 (0,4)

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы. Сумма по столбцам может превышать значение «всего», так как некоторые НР, например повышение уровней трансаминаз, посчитаны дважды: повышение уровня АЛТ и повышение уровня АСТ.

Результаты

НС зарегистрированы у 113 (48%) больных РА, в том числе у 72 (71,3%) – с недавно возникшим, менее 6 мес (группа I), и у 40 (29,4%) – с давностью более 6 мес (группа II). НС делятся на:

- инфекционные: абсцесс молочной железы – 1, фолликулярная ангина – 1, бронхит – 3, лабиальный герпес – 3, опоясывающий лишай – 2, острое респираторное заболевание (ОРЗ) – 2, пневмония – 3, плеврит – 1, свищ ректальный – 1, фурункулез – 1, мочевая инфекция – 1 (группа I), абсцесс подъязычный – 1, бронхит – 1, лабиальный герпес – 2, инфильтрат ягодицы – 1, пневмония – 2 (группа II);
- аллергологические/иммунологические: постдозовые реакции – 4 в каждой группе;
- кожа/слизистые оболочки: сыпь – 6, алопеция – 3, кожная реакция локальная – 1 (группа I), сыпь – 5, алопеция – 3, кожная реакция локальная – 2, стоматит – 1, конъюнктивит – 1 (группа II);
- сердечно-сосудистые: острый коронарный синдром – 1 в каждой группе, тромбоз бедренной вены – 1 (группа I), острое нарушение мозгового кровообращения – 1 (группа II);
- желудочно-кишечные: тошнота – 13, металлический привкус во рту – 2, диарея – 1 (группа I), тошнота – 2, язва желудка – 2, диарея – 1 (группа II);
- лабораторные: лейкопения – 5, повышение уровня креатинина – 1, повышение уровней АЛТ и АСТ – 13, гипербилирубинемия – 1 (группа I), повышение АЛТ и АСТ – 10 (группа II);
- другие: почечная колика – 1 (группа I), рак яичника – 1 (группа II).

В целом НС, связанные с препаратом, т. е. НР, отмечались у 49 (21%) больных: у 30 (30%) в группе I и у 19 (14%) – в группе II (табл. 1). Большинство НР возникли на фоне достигнутой разовой дозы МТ 20,9±3,45 мг/нед (расчетная фактическая доза составляла 11,9±2,1 мг/м²).

Из табл. 1 видно, что частыми НР являлись: повышение уровня АЛТ (5,1%), из них редко – повышение >8 ВГН (0,4%); повышение АСТ (4,2%), из них редко – >3 ВГН (0,4%), тошнота – 3,4%; постинъекционные реакции (дурнота, несистемное головокружение в день инъекции) – 2,5%; алопеция – 2,1%; сыпь – 1,7%; кожные реакции в месте введения – 1,3%; инфекции, потребовавшие назначения антибиотиков либо противовирусных препаратов, – 1,3%; лейкопения до 3,0 · 10⁹/л – 1,3%. К менее частым следует отнести диарею – 0,8%; металлический привкус во рту – 0,4%; абсцесс/инфильтрат мягких тканей, развившиеся в отдалении от места инъекции, – 0,4%.

Мы проследили врачебную тактику в отношении каждого случая НР, возникших на фоне лечения МТ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, тактика кратковременного перерыва в приеме препарата (p=0,02) или снижения дозировки (p=0,006) достоверно чаще использовалась при РА давностью >6 мес. Статистически значимо чаще можно было возобновить лечение в прежней, эффективной дозе МТ также у больных с РА давностью ≥6 мес (p=0,012), хотя в этой группе чаще совершались отмены МТ (p=0,02).

Таблица 2 Тактика ведения больных при возникновении НР на фоне лечения МТ в форме раствора для подкожных инъекций

№ п/п	Вид врачебной тактики	Всего	Группа I (n=30)	Группа II (n=19)	p
1.	Перерыв в приеме менее 3 нед	10	3	7	0,02
2.	Наблюдение	13	7	6	0,49
3.	Дополнительное лечение	11	8	3	0,39
4.	Снижение дозы	17	6	11	0,006
5.	Возобновление терапии в прежней дозе	6	1	5	0,012
6.	Отмена более чем на 3 нед либо полная отмена	13	4	9	0,018

Примечание. Сумма случаев НР по столбцам больше числа больных с НР, так как у одного и того же больного могло быть несколько НР и тактика врача по каждому случаю, соответственно, также учитывалась отдельно.

В целом МТ был полностью отменен у 13 (5,5%) больных в связи с НС, в том числе у 10 (4,2%) причины отмены связаны с определенными и вероятными НР, обусловленными МТ. В табл. 3 приведены данные об отменах МТ, связанных с НС.

Обсуждение

В России еще не проводилось крупных исследований, посвященных изучению безопасности парентерального применения МТ при РА, и в частности – в форме раствора для подкожных инъекций, интерес к которой в настоящее время значителен. Так, в одной из публикаций, озаглавленной: «Стоит ли применять МТ парентерально?» [10], сообщается, что у одних больных прием МТ в форме таблеток вызывает НР, несмотря на назначение фолатов, а у других такая форма препарата просто не эффективна, что, возможно, связано с фармакокинетическими колебаниями, на которые влияет более низкая абсорбция МТ, характерная для его перорального приема. Преодолеть эти проблемы позволяет парентеральное (внутримышечное или подкожное, особенностью последнего является возможность самостоятельного применения, что гораздо удобнее для больных) назначение МТ. В ряде публикаций убедительно показано, что парентеральное назначение МТ больным РА обеспечивает более высокую эффективность лечения, что позволяет уменьшить потребность в генно-инженерных биологических

препаратах (ГИБП) [11–16]. В нашей работе число НР, возникших во время применения МТ в форме раствора для подкожных инъекций, оказалось сопоставимым с данными, полученными в большом двойном слепом сравнительном исследовании подкожного и перорального применения МТ [4]. Стоит отметить, что число отмен МТ из-за НС в нашем исследовании (5,5%) было почти в два раза меньше, нежели в цитируемой работе (9,9%). Совсем недавно были подтверждены дозозависимые (15 мг/нед) ограничения биодоступности таблетированной формы МТ, которые преодолеваются подкожным назначением препарата [17]. Подкожное применение МТ оказалось малоболезненным, что повышает приверженность больных этой форме препарата [18]. Более того, специально проведенный анализ показал, что 49% больных РА, получавших МТ подкожно, могут обходиться без ГИБП, но даже если этот показатель будет равен 25% – экономия существенна [19]. Поэтому в проекте национальных рекомендаций целесообразно обсудить необходимость подкожного применения МТ до назначения ГИБП, что позволит не только уменьшить финансовые затраты, но и улучшить безопасность больных

Выводы

1. Применение МТ в форме раствора для подкожных инъекций сопровождалось возникновением НР у 21% больных РА.

Таблица 3 НС, потребовавшие отмены МТ

Больной	Номер группы	Возраст, годы	Доза МТ, мг/нед	Длительность лечения МТ до развития НС, нед	Кумулятивная доза, мг	Связь с препаратом, баллы	Код по Woodworth	Тяжесть НС	Проявления
1. М.	II	62	10	1	10	6	D4	3	Дерматит
2. К.	II	41	25	25	185	0	I2	4	Острое нарушение мозгового кровообращения
3. З.	II	47	25	28	520	9	D4	3	Дерматит
4. П.	II	27	20	12	210	5	I 11	1	«Постдозовые реакции»
5. Ш.	II	72	20	24	670	4	D4	1	Сыпь на коже лица
6. Л.	II	59	25	5	95	7	I 11	2	«Постдозовые реакции»
7. С.	II	56	10	1	10	9	D4	2	Сыпь
8. К.	II	36	20	4	70	7	G8	2	Тошнота
9. К.	I	55	25	25	450	2	–	4	Злокачественное новообразование
10. Ц.	I	58	15	3	25	8	L13	2	Повышение уровней АЛТ, АСТ
11. Б.	I	69	20	13	230	8	G3	3	Дерматит
12. Б.	I	52	25	5	130	6	L13	2	Сыпь, повышение уровня АЛТ
13. С.	I	54	10	4	55	9	K2	2	Лейкопения

2. Частые НР: повышение уровней АЛТ, АСТ, тошнота, постинъекционные реакции (дурнота, несистемное головокружение в день инъекции), алопеция, сыпь, кожные реакции в месте введения, инфекции, потребовавшие назначения антибиотиков либо противовирусных препаратов, лейкопения; нечастые НР: диарея, металлический привкус во рту, абсцесс/инфильтрат мягких тканей, развившиеся в отдалении от места инъекции.

3. Из всех НС, ставших причиной отмены МТ, с препаратом были связаны: сыпь (2,1%), постдозовые реакции (0,8%), тошнота (0,4%), повышение уровней печеночных ферментов (0,4%), лейкопения (0,4%), — и наблюдались эти НР у 4,2% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Visser K, Katchhamart W, Losa E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086–93. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094474>
2. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systemic review of 2008–2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disease, with focus on rheumatoid arthritis. *Rheumatismo*. 2013;65:207–18.
3. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645–8.
4. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.; MC-MTX.6/RHStudyGroup. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144
5. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
6. Муравьев ЮВ. Нежелательные реакции при применении ритуксимаба. В кн.: Насонов Е.Л., редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 258–94 [Murav'ev YuV. Adverse reactions in the application of rituximab. In: Nasjnjv EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: a focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 258–94].
7. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al.; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):781–8. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009
8. Woodworth T, Furst DE, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1401–14.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
10. Osman A, Mulherin D. Is parenteral methotrexate worth trying? *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):432. doi: 10.1136/ard.60.4.432
11. Bharadwaj A, Agrawal S, Batley M, Hammond A. Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology*. 2008;47:222. doi: 10.1093/rheumatology/kem306
12. Erkeller-Yuksel FM, Griffin AJ. Parenteral methotrexate really works. *Ann Rheum Dis*. 2003;61 Suppl. 1:209.
13. Griffin AJ, Erkeller-Yuksel F. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology*. 2004;43:678. doi: 10.1093/rheumatology/keh110
14. Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1232–4. doi: 10.1136/ard.2003.011593
15. Ward J, Ong V, Hibbitt J, Steuer A. Parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis: a prerequisite for use of biologic agents? *Rheumatology*. 2007;46 Suppl 1:i31–2.
16. Thornton C, Ong V, Ward J, et al. Comment on: Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology*. 2008;47(9):1438. doi: 10.1093/rheumatology/ken250
17. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1549–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
18. Freundlich B, Kivitz A, Jaffe JS. Nearly pain-free self-administration of subcutaneous methotrexate with an autoinjector: results of a phase 2 clinical trial in patients with rheumatoid arthritis who have functional limitations. *J Clin Rheumatol*. 2014 Aug;20(5):256–60. doi: 10.1097/RHU.0000000000000117
19. Hassanzadeh R, Mangan C, France J, Bawa S. Subcutaneous methotrexate to cut costs? *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1764–5. doi: 10.3899/jrheum.120091

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Должено на заседании экспертов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».