

Ю.В. Муравьев, Л.Н. Денисов, А.В. Алексеева, Н.В. Муравьева, Е.Л. Шахраманова,
К.А. Касумова, Д.А. Гукасян, И.С. Дыдыкина, В.В. Лебедева, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ 24-НЕДЕЛЬНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ И ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ*

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев murawyu@mail.ru

Цель — оценить преимущества и недостатки применения инъекционной лекарственной формы метотрексата (Методжект — МТД) при ревматоидном артрите (РА) в клинической практике.

Материал и методы. В открытом контролируемом 24-недельном рандомизированном сравнительном исследовании оценены лечебный и неблагоприятные эффекты МТД и таблетированной формы метотрексата (МТ) при РА; уточнена возможность продолжить лечение МТД в случаях отмены его таблетированной формы из-за неблагоприятных эффектов.

Результаты и обсуждение. Установлено, что МТД оказался эффективнее таблетированной формы МТ и в целом через 3 мес лечения показатель ACR 20 достигнут у большего числа больных в группе, получавшей МТД. Преимущество МТД сохранялось и через 6 мес лечения. Повышение уровня трансаминаз отмечалось у 2 больных, по одному в каждой группе. У большинства больных РА дополнительной группы перевод с МТ на МТД заметно уменьшает число неблагоприятных эффектов.

Выводы. По сравнению с МТ у больных РА применение МТД более эффективно в эквивалентной дозе, быстрее оказывает лечебное действие и реже вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, методжект, инъекционная лекарственная форма, таблетированная лекарственная форма, неблагоприятные реакции

24-WEEK OPEN-LABEL CONTROLLED RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY OF THE INJECTABLE AND TABLETTED FORMULATIONS OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Yu. V. Muravyev, L. N. Denisov, A. V. Alekseyeva, N. V. Muravyeva, E. L. Shakhramanova,

K. A. Kasumova, D. A. Gukasyan, I. S. Dydykina, V. V. Lebedeva, E. L. Nasonov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev murawyu@mail.ru

Objective: to estimate the advantages and disadvantages of using the injectable formulation of methotrexate (MT) (Methoject (MTJ)) in rheumatoid arthritis (RA) in clinical practice.

Subjects and methods. A 24-week open-label controlled randomized comparative study evaluated the therapeutic and side effects of MTJ and methotrexate tablets in RA and clarified whether MTJ treatment might be continued if its tableted formulation was discontinued because of adverse reactions.

Results and discussion. MTJ was found to be more effective than the tableted formulation of MT and as a whole; and following 3-month therapy, more patients receiving MTJ achieved an ACR20 response. The advantage of MTJ was also retained 6 months after therapy. Higher transaminase levels were noted in 2 patients, one in each group. Switching from MT to MTJ noticeably reduced the number of adverse reactions in the majority of patients from an additional group.

Conclusion. As compared to MT, MTJ used in RA patients is more effective when given in an equivalent dose, exerts a therapeutic effect more rapidly, and induces adverse gastrointestinal reactions less frequently.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, methoject, injectable formulation, tableted formulation, adverse reactions

Метотрексат (МТ) по-прежнему остается самым широко применяемым базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) при ревматоидном артрите (РА), что обусловлено сочетанием доказанной эффективности, приемлемого профиля безопасности, низкой стоимости, клинического опыта нескольких поколений ревматологов [1]. Во всем мире МТ применяют не менее 500 тыс. больных РА [2, 3], и его рекомендуют в качестве препарата первого ряда как при недавно возникшем, так и при длительно текущем РА [4–7]. В настоящее время МТ стал «стержневым» препаратом комбинированной терапии РА, особенно в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [4, 5].

* Доложено на II Всероссийском конгрессе ревматологов. Ярославль, 2011 г.

В России в конце 2009 г. зарегистрирована новая лекарственная форма МТ — Методжект (МТД) — раствор для инъекций в градуированном шприце. Перед нами стояла задача оценить преимущества и недостатки применения МТД в клинической практике.

Материал и методы

В открытое контролируемое 24-недельное сравнительное исследование эффективности и неблагоприятных эффектов (НЭ) инъекционной (МТД) и таблетированной форм МТ включены 20 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [8], ранее не получавших МТ. Обязательными условиями были небольшая продолжительность болезни, активный воспалительный процесс (DAS 28 $\geq 4,0$) до начала лечения [9]. Все больные были рандоми-

зированно разделены на две группы (1:1):

I. МТД (15 мг/нед) назначен подкожно,

II. (МТ 15 мг/нед) назначен перорально.

Фолиевую кислоту (5 мг) назначали через сутки после применения МТ. Большой считался включенным в исследование после подписания информированного согласия. Дозы НПВП и глюкокортикоидов (ГК) системно (не более 10 мг в пересчете на преднизолон) оставались стабильными в течение всего периода исследования, внутрисуставные введения ГК не проводились.

Критериями исключения были: участие в каких-либо исследованиях, беременность или лактация, нарушения функции печени и почек, гепатит В или С, заболевания легких, туберкулез, активные язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта, острые инфекционные заболевания или обострение хронической инфекции, вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения МТ.

В исследование были включены 20 больных РА (3 мужчин, 17 женщин). Средний возраст составил $51,4 \pm 16,5$ года, средняя длительность заболевания — $6,9 \pm 6,7$ мес. В табл. 1 представлена демографическая и клиническая характеристика больных.

Из табл. 1 видно, что демографические и клинические характеристики больных обеих групп сопоставимы.

Эффективность оценивали по критериям ACR [10] и индексу DAS 28 [11]. У всех больных оценивали НЭ; серьезные НЭ; число НЭ, связанных с препаратом; число отмен из-за НЭ. Согласно протоколу больные могли прекратить лечение при наличии: интеркуррентного заболевания, неэффективности, НЭ, нежелания участвовать в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИР РАМН.

Несмотря на хороший лечебный эффект таблетированной лекарственной формы МТ, ряд больных прекращают его прием из-за НЭ. Поэтому мы также оценили возможность применения МТД у 14 больных РА.

Результаты и обсуждение

В результате лечения было установлено, что МТД оказался эффективнее МТ. В целом через 3 мес лечения показатель ACR 20 достигнут у большего числа больных в группе, получавшей МТД. Преимущество МТД сохранялось и через 6 мес лечения (рис. 1).

При анализе числа ответивших на терапию по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 установлено, что лечебный эффект в ре-

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика больных РА, получающих разные лекарственные формы метотрексата

Характеристика	МТД (n=10)	МТ (n=10)
Пол	7 ж., 3 м.	10 ж.
Средний возраст, годы	$54,6 \pm 5,1$	$51,8 \pm 5,3$
Масса тела в среднем, кг	$75,2 \pm 3,8$	$71,2 \pm 3,5$
Время с момента установления диагноза РА, мес	$3,5 \pm 0,5$	$9,0 \pm 2,5$
Процент получающих ГК	10	10
Процент получающих НПВП	80	90
Процент не получавших прежде БПВП	100	90
Процент позитивных по ревматоидному фактору	60	50
Процент АЦЦП-позитивных	70	50
Среднее ЧБС (из 68)	$20,5 \pm 4,2$	$21,8 \pm 4,7$
Среднее ЧПС (из 66)	$13,1 \pm 2,8$	$10,9 \pm 1,9$
Средний показатель DAS 28	$6,3 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,4$
Средний показатель HAQ	$2,7 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,4$
Средний уровень СРБ, мг/л	$54,5 \pm 18,1$	$41,5 \pm 22,5$
Средняя СОЭ, мм/ч	$42,0 \pm 7,8$	$39,4 \pm 7,3$
Оценка больным активности болезни по ВАШ, мм	$66,1 \pm 6,8$	$51,8 \pm 6,5$
Оценка больным выраженности боли по ВАШ, мм	$62,6 \pm 4,9$	$65,6 \pm 6,7$
Оценка врачом активности болезни по ВАШ, мм	$62,1 \pm 4,2$	$56,2 \pm 4,7$
Рентгенографическая стадия:		
I	3	1
II	6	9
III	1	0

Примечание. АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

зультате применения МТД у больных РА возникает быстрее и через 3 мес лечения в этой группе в два раза больше больных достигают показателя ACR 20 (рис. 2).

Через 6 мес лечения МТД у большего числа больных достигнуты показатели ACR 50 и ACR 70 (рис. 3).

В результате 24-недельного лечения больных РА показатель DAS 28 снизился более чем в 2 раза, что свиде-

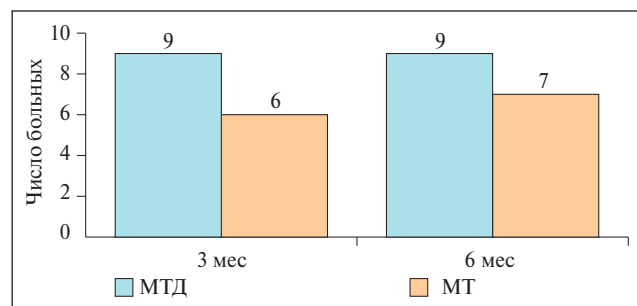


Рис. 1. Эффективность лечения по критерию ACR 20 через 3 и 6 мес

тельствует об эффективности МТ независимо от применяемой лекарственной формы (рис. 4).

Данные о неблагоприятных эффектах, возникших в процессе лечения метотрексатом, представлены в табл. 2.

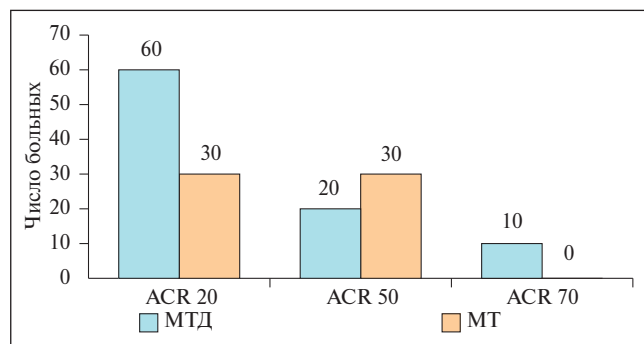


Рис. 2. Эффективность терапии через 3 мес лечения

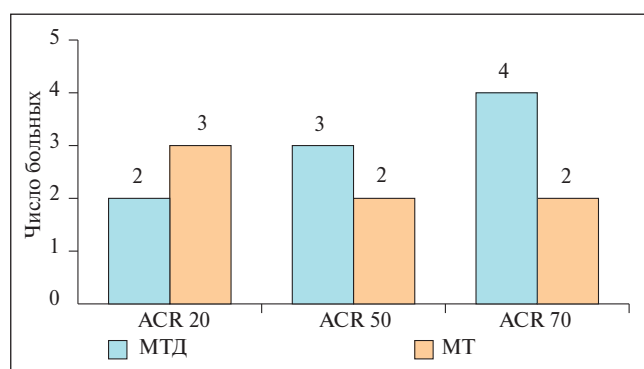


Рис. 3. Эффективность терапии через 6 мес лечения

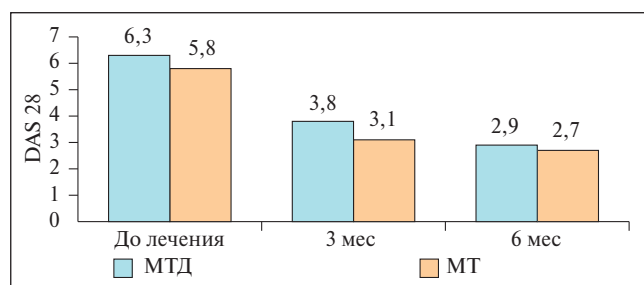


Рис. 4. Динамика индекса DAS 28

Таблица 2

Неблагоприятные эффекты метотрексата

Эффект	МТД, n=10	МТ, n=10
Любые НЭ, n	4	1
Серьезные НЭ, n	0	0
Число отмен из-за НЭ	0	0
Число НЭ, связанных с препаратом	3	1
Повышение активности ферментов	1	1
АЛТ	В 3,2 раза	В 3,5 раза
АСТ	В 1,5 раза	В 2,5 раза
Другое (указать): выпадение волос	2	—

Повышение уровня трансаминаз отмечалось у двух больных, по одному в каждой группе.

Больная Л. получала МТ 15 мг/нед в таблетках с 09.09.2010. В очередном контрольном биохимическом анализе крови от 02.11.2010 выявлено повышение уровня АЛТ до 134,2 Ед/л, АСТ до 97,4 Ед/л. Доза МТ снижена до 10 мг/нед, добавлен фосфоглив 2 капсулы 4 раза в день. 02.12.2010: АЛТ 72,2 Ед/л, АСТ 65,7 Ед/л; 23.12.2010: АЛТ 44,0 Ед/л и АСТ 40,1 Ед/л. 24.02.2011: АЛТ 40,5, АСТ 36,5. Продолжает лечение МТ 10 мг/нед.

Больной Е. получал с 26.08.2010 МТД 15 мг/нед. 21.10.2011 отмечено повышение уровня АЛТ до 54 Ед/л, лечение продолжено. 18.11.2010 – АЛТ и АСТ в пределах нормы. 16.12.2010 АЛТ 66,9 Ед/л, терапия не менялась. 13.01.2011 АЛТ 129,5 Ед/л, АСТ 63,2 Ед/л. Доза МТД не менялась, к терапии добавлен фосфоглив 2 капсулы 4 раза в день. 10.02.2011 АЛТ 57,0 Ед/л, АСТ 34,8. Лечение МТД продолжает.

Кроме того, отдельной группе (14 больным серопозитивным РА в развернутой стадии) после отмены таблетированной формы МТ из-за НЭ нами был назначен МТД подкожно в той же дозе. Результаты представлены в табл. 3.

Таким образом, впервые в России получены результаты сравнительного анализа применения разных лекарственных форм МТ при РА. Показано, что подкожное назначение МТ (Методжект) эффективнее его перорального приема в такой же дозе, а неблагоприятные эффекты не нарастают. Биодоступность высоких доз МТ после назначения внутрь весьма вариабельна и составляет в среднем 2/3 от биодоступности такой же дозы, введенной подкожно или внутримышечно [12, 13]. В ряде исследований показано, что внутримышечное введение МТ более эффективно, нежели пероральное его назначение [14–16].

У большинства больных РА перевод с пероральной на парентеральную форму МТ не только улучшает лечебный эффект, но и уменьшает число НЭ [17–19]. При подкожном применении больной РА в большинстве случаев может делать инъекции самостоятельно, что служит явным преимуществом. Недавно опубликована работа, в которой демонстрируется превосходство по эффективности подкожного применения МТ по сравнению с его пероральным назначением в такой же дозе, при этом НЭ не нарастали [20].

Выводы. Проведенное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм МТ при РА показало, что подкожное назначение МТ:

- более эффективно в такой же дозе
- быстрее вызывает лечебный эффект
- реже вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты.

Таблица 3

Влияние МТД на рецидив НЭ, возникших при пероральном приеме МТ

НЭ на фоне перорального приема МТ 10 мг/нед	Влияние МТ подкожно 10 мг/нед
Гематологические (лейкопения), n=1	Сохраняется
Желудочно-кишечные: диарея, n=1 тошнота, n=12	Сохраняется Сохраняется, n=2 Исчезла, n=10

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Метотрексат: Перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис, 2005; 200 с.
2. Rau R., Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22 (5 Suppl. 35):83–94.
3. Pavy S., Constantin A., Pham T. et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. 2006;73:388–95.
4. Kay J., Westhoven R. Methotrexate: the gold standard without standardization. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1081–2.
5. Visser K., Katchamart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086–93.
6. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
7. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;59:762–84.
8. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
9. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
10. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:727–35.
11. Fransen J., Creemers M.C., van Riel P.L. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1252–5.
12. 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;31:645–8.
13. Jundt J.W., Browne B.A., Fiocco G.P. et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845–9.
14. Rozin A., Schapira D., Balbir-Gurman A. et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002;61:756–7.
15. Bingham S.J., Buch M.H., Lindsay S. et al. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1009–10.
16. Wegrzyn 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.
17. Breslin A., Owen C. Improving tolerance and bioavailability of methotrexate by switching from oral to subcutaneous route of administration [abstract]. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(Suppl. 1):150.
18. Lambert C.M., Sandhu S., Lochhead A. et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:364–71.
19. Linde L., Hetland M.L., Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2006;35:102–6.
20. Braun J., Kästner P., Flaxenberg P. et al. 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. *Arthr Rheum* 2008;58:73–81.

Методжект

метотрексат в предварительно заполненных шприцах

Незаменим как вода



metoject
Methotrexate syringe®

Сочетает все преимущества парентерального введения метотрексата:

- достоверно более высокая эффективность¹,
- более быстрый ответ на терапию¹,
- стабильная высокая биодоступность²,
- снижение частоты и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов^{3,4}

Высокое качество немецкого препарата
Входит в список ЖНВЛС

Улучшая золотой стандарт

TIRUPHARM

medac
@autoimmune

Эксклюзивный представитель medac GmbH (Germany) в России

121087, г. Москва, ул. Баркляя,
д. 6, стр. 5, офис 417
Тел./факс: +7 (495) 258-68-94
+7 (495) 491-28-02

www.tirupharm.ru
www.metoject.ru
info@tirupharm.ru

Список литературы:

1. Braun J., Kaestner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 73-81. 2. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, Murphy RF, Jeffries S, Poplack DG. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol.* 1988 Dec; 6(12):1882-6. 3. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):364-71. 4. Lidia Rutkowska-Sak, Maria Reil-Bakalarska, Barbara Lisowska. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reum et ol og ia* 2009; 47, 4: 207-211