



Оригинальная статья

Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование

Каратеев Д.Е.¹ • Лучихина Е.Л.¹ • Гриднева Г.И.² • Демидова Н.В.²

Актуальность. Метотрексат – основной синтетический базисный противовоспалительный препарат для лечения ревматоидного, псориатического артрита и других иммуновоспалительных заболеваний. В последние годы в мире все шире используется подкожная форма метотрексата (ПК МТ), особенно в виде готовых шприцев. Сегодня доступно несколько препаратов разных производителей. В русско- и англоязычной литературе нам не удалось найти публикаций, посвященных сопоставлению генериков ПК МТ. **Цель** – оценить возможность успешного применения различных вариантов ПК МТ для лечения ревматоидного и псориатического артрита в реальной клинической практике. **Материал и методы.** В открытое 6-месячное наблюдательное исследование «Терапия Ревматоидного Артрита Метотрексатом в Подкожной форме в Клинической практике (ТРАМПЛИН)» были включены больные старше 18 лет, имеющие диагноз ревматоидного артрита по критериям ACR (American College of Rheumatology – Американский колледж ревматологии) 1987 г. или ACR/EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) 2010 г., либо диагноз псориатического артрита по критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – Классификационные критерии псориатического артрита), имеющие показания к применению ПК МТ. Исследование «ТРАМПЛИН» состояло из двух фрагментов: 1) ретроспективное

исследование безопасности ПК МТ различных производителей в клинической практике по данным медицинской документации; было идентифицировано 632 пациента (67,2% женщин, 32,8% мужчин), получавших ПК МТ, определено количество зафиксированных в документации (спонтанные сообщения) нежелательных реакций на препараты; 2) проспективное исследование продолжительности лечения и причин прерывания терапии ПК МТ разных производителей, в рамках данного фрагмента прослежено 69 больных ревматоидным и псориатическим артритом. В исследовании применялся ПК МТ трех производителей: Методжект (Medac GmbH, Германия); Метортрит (S.C. Romfarm Company S.R.L., Румыния); Метотрексат-Эбеве (Sandoz, Словения). **Результаты.** В первом фрагменте зафиксировано очень небольшое количество нежелательных реакций, по мнению врачей, связанных с назначением ПК МТ, – у 41 (6,5%) больного, при этом частота развития данных реакций была выше у пациентов без опыта лечения метотрексатом. В проспективном исследовании через 3 месяца после начала терапии ПК МТ 25 пациентов (36,2%) изменили схему лечения (переключались между исследуемыми препаратами, на метотрексат *per os*). Основной причиной переключений (20,3%) стали события «немедицинского» характера на амбулаторном этапе, на втором месте были нежелательные реакции (14,5%), которые одинаково часто служили причиной переключения для ПК МТ разных

производителей. Через 6 месяцев 38% пациентов получали Методжект, 30% – Метотрексат-Эбеве, 28% – Метортрит, 4% больных перешли на метотрексат *per os*. **Заключение.** Первое в России исследование генериков ПК МТ трех различных производителей на большом клиническом материале подтвердило высокий профиль безопасности препаратов и продемонстрировало хорошие показатели удержания на терапии: к концу наблюдения на терапии препаратами ПК МТ остались 96% пациентов от числа прослеженных в динамике. Все три препарата ПК МТ разных производителей были сопоставимы между собой по параметрам безопасности, переносимости и удержания на терапии.

Ключевые слова: подкожная форма метотрексата, ревматоидный артрит, псориатический артрит, безопасность, удержание на терапии

Для цитирования: Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Гриднева ГИ, Демидова НВ. Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):383–92. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-055.

Поступила 06.08.2019; доработана 13.10.2019; принята к публикации 14.10.2019; опубликована онлайн 22.10.2019

Метотрексат – основной синтетический базисный противовоспалительный препарат для лечения ревматоидного, псориатического артрита и других иммуновоспалительных заболеваний, что отражено в международных и российских клинических рекомендациях [1–5].

Метотрексат (первоначально имевший непатентованное название «аметоптерин» – amethopterin), аналог фолиевой кислоты, применяется с 1948 г. при остром лейкозе, а с 1951 г. – при ревматоидном артрите и псориазе [6]. Оригинальный препарат метотрексата изначально производился Американской цианамидной фармацевтической



компанией (American Cyanamid Pharmaceuticals Company), позднее носившей название Lederle, а в дальнейшем вошедшей в корпорацию Pfizer [7]. Активные клинические испытания метотрексата при ревматоидном артрите начали проводиться с 1960-х гг., окончательно препарат утвердился в арсенале ревматологов в 1980-е [8, 9], а в начале 2000-х метотрексат признан золотым стандартом в лечении ревматоидного артрита и стал наиболее широко применяемым базисным противовоспалительным препаратом в мире [10].

Одно из положительных свойств метотрексата как базисного препарата первого ряда – возможность индивидуального подбора дозировок и пути введения. В последние годы в мире все шире используется подкожная форма метотрексата (ПК МТ), особенно в виде готовых шприцев. ПК МТ обеспечивает существенно лучшую биодоступность препарата по сравнению с приемом метотрексата *per os* [11, 12], в первую очередь в дозировках 15–30 мг в неделю. Это подтверждено рандомизированными клиническими исследованиями при ревматоидном артрите и псориазе [13–15], а также наблюдательными исследованиями [16]. Российскими авторами также доказано превосходство ПК МТ над таблетированной формой при использовании равных дозировок [17], а стратегическое исследование «РЕМАРКА» («Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем Активном Артрите») продемонстрировало, что раннее назначение ПК МТ может быть основой эффективной стратегии лечения ревматоидного артрита и сокращает потребность в применении генно-инженерных биологических препаратов [18, 19].

В Российской Федерации препараты компаний-создателей метотрексата (Lederle, Lantarel [20]) не зарегистрированы (grls.rosminzdrav.ru), и, как и во всем мире, большинство пациентов принимают генерики метотрексата. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, генерик – «фармацевтический продукт, обычно предназначенный для взаимозаменяемости с инновационным продуктом, который производится без лицензии компании-новатора и продается после истечения срока действия патента или других исключительных прав» [21]. В российской литературе часто используется калька с английского – «дженерик», но авторам представляется, что термин «генерик» более соответствует нормам литературы, поскольку английское слово "generic" происходит от латинского "genus" – «генус» в русской транскрипции (www.etymonline.com/word/generic).

Появление на рынке генериков существенно повышает доступность важнейших лекарственных средств за счет снижения цены, что имеет особое значение для стран с низкими доходами и социальной защищенностью населения [22, 23]. В Российской Федерации роль генериков на фармацевтическом рынке в течение ряда лет выше, чем во многих других странах [22, 24], а «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года» (sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-13022013-n-66/prilozhenie-n-1/) подразумевает «увеличение доли воспроизведенных лекарственных средств (дженериков) в структуре расходов на лекарственные средства». Именно поэтому проблемы оценки качества и сопоставимости генериков основных препаратов разных производителей представляются крайне важными [22–26]. Для ПК МТ в форме предзаполненных готовых к применению шприцев клинические сопоставления генериков имеют смысл также с точки зрения возможных фармакологических различий, поскольку компоненты раствора и концентрация метотрексата в нем (grls.rosminzdrav.ru) варьируют в зависимости от компании-производителя, что может приводить к различиям в фармакокинетике и переносимости у конкретных пациентов.

Длительное время на фармацевтическом рынке России не было значительного выбора препаратов ПК МТ. В настоящее время доступно несколько препаратов разных производителей. В русско- и англоязычной литературе нам не удалось найти публикаций, посвященных сопоставлению генериков ПК МТ, что обуславливает актуальность проведения данной работы.

Материал и методы

Открытое 6-месячное наблюдательное исследование «Терапия Ревматоидного Артрита Метотрексатом в Подкожной форме в Клинической практике (ГРАМПЛИН)» преследовало своей целью оценить возможность успешного применения различных вариантов ПК МТ для лечения ревматоидного артрита в реальной клинической практике.

Задачами исследования были: 1) определить возможность продолжения терапии ПК МТ после инициации терапии в реальной практике; 2) оценить причины прекращения лечения ПК МТ.

Были приняты следующие критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; диагноз ревматоидного артрита по критериям ACR (American College of Rheumatology – Американский колледж ревматологии) 1987 г.

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: elchuch@yandex.ru

Гриднева Галина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0928-3911>. E-mail: galinakugno@rambler.ru

Демидова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ранних артритов; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7414-8513>. E-mail: natasha-demidova@mail.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация



[27] или классификационным критериям ревматоидного артрита ACR/EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) 2010 г. [28], либо диагноз псориатического артрита по критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – Классификационные критерии псориатического артрита) [29]; необходимость применения метотрексата для лечения ревматоидного или псориатического артрита.

Критерием невключения в исследование служило наличие противопоказаний для назначения метотрексата согласно формуляру: выраженное нарушение функции печени; алкоголизм; почечная недостаточность тяжелой степени; нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия; тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекция; язвенные поражения ротовой полости; язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в активной фазе; выраженный иммунодефицит; беременность; период лактации; одновременная вакцинация живыми вакцинами; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой как фрагмент стратегического исследования «Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите» (РЕМАРКА). Протокол исследования РЕМАРКА представлен в предыдущих публикациях [30]. Пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, давали информированное согласие, исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 18 заседания Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой от 03.07.2014, с дополнением, одобренным 11.12.2014, протокол № 31). В рамках исследования «ГРАМПЛИН» было проведено 2 фрагмента:

1. Ретроспективное исследование безопасности ПК МТ различных производителей в клинической практике по данным медицинской документации. Включались пациенты, соответствующие критериям включения и невключения (см. выше), которым в период с октября 2016 по апрель 2017 г. назначался ПК МТ различных производителей, при этом выбор конкретного препарата зависел от назначения врача-ревматолога. На основании изучения медицинской документации было идентифицировано 632 пациента (67,2% женщин, 32,8% мужчин), получавших ПК

МТ, определено количество зафиксированных в документации (спонтанные сообщения) нежелательных реакций на препараты.

2. Проспективное исследование продолжительности лечения и причин прерывания терапии ПК МТ разных производителей. В рамках данного фрагмента прослежено 69 больных ревматоидным и псориатическим артритом, находившихся на стационарном лечении в тот же период. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Этим пациентам назначался метотрексат в форме раствора для подкожного введения различных производителей. Тот или иной конкретный препарат ПК МТ назначался случайным образом по мере поступления пациентов. В процессе стационарного лечения определялись предварительные параметры безопасности и переносимости препарата. Анкетирование больных (включая, при необходимости, удаленное анкетирование путем телефонного обзвона) с целью определения факта продолжения терапии конкретным препаратом ПК МТ проводилось через 3 и 6 месяцев после первого введения ПК МТ.

В исследовании применялся ПК МТ в специальной форме для подкожного введения в виде предварительно заполненных шприцев:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получавших подкожную форму метотрексата в проспективном исследовании

Показатель	Значение
Пол, абс. (%)	
мужской	56 (81)
женский	13 (19)
Возраст, годы*	51,4 ± 14,3
Диагноз, абс. (%)	
ревматоидный артрит	59 (86)
псориатический артрит	10 (14)
Длительность болезни, годы*	3,6 ± 1,5
Доза метотрексата, мг/нед*	18,4 ± 4,2
Сопутствующая терапия, абс. (%)	
глюкокортикоиды	27 (39,1)
нестероидные противовоспалительные препараты	32 (46,4)
генно-инженерные биологические препараты	17 (24,6)

*Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M ± SD)

**Таблица 2.** Развитие нежелательных реакций (согласно спонтанным сообщениям) на различные генерики подкожной формы метотрексата в зависимости от предыдущего опыта лечения метотрексатом (n = 632)

Характеристика	Методжект	Метотрексат-Эбеве	Метортрит
Пациенты без опыта лечения метотрексатом (n = 169), абс. (%)	n = 97	n = 35	n = 37
тошнота	3 (3,1)	0	0
значительное повышение трансаминаз	6 (6,2)	1 (2,9)	0
кожные реакции	6 (6,2)	0	0
другое	10 (10,3)	1 (2,9)	1 (2,7)
Пациенты, ранее получавшие другие формы метотрексата (n = 463), абс. (%)	n = 75	n = 112	n = 276
тошнота	0	1 (0,9)	2 (0,7)
значительное повышение трансаминаз	2 (2,7)	1 (0,9)	1 (0,36)
кожные реакции	0	1 (0,9)	1 (0,36)
другое	1 (1,3)	1 (0,9)	2 (0,7)

Методжект (регистрационное удостоверение ЛП-002499 от 16.06.2014, производитель Medac GmbH, Германия), Метортрит (регистрационное удостоверение ЛП-002919 от 17.03.2015, производитель S.C. Romfarm Company S.R.L., Румыния), Метотрексат-Эбеве (регистрационное удостоверение ПН015225/03 от 07.10.2008, производитель Sandoz, Словения) (grls.rosminzdrav.ru).

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий оценивали по критериям χ^2 , при анализе четырехпольных таблиц применялся точный критерий Фишера, также проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При ретроспективной оценке безопасности ПК МТ различных производителей в клинической практике по данным медицинской документации было установлено, что из 632 больных, получавших ПК МТ, 172 был назначен Методжект, 147 – Метотрексат-Эбеве, 313 – Метортрит. По данным медицинской документации (спонтанные сообщения) за период наблюдения было зафиксировано суммарно очень небольшое количество нежелательных реакций (НР), по мнению врачей, связанных с назначением ПК МТ, – у 41 (6,5%) больного. Отмечены следующие НР: тошнота – 6 (0,95%), значительное повышение трансаминаз (превышение верхней границы нормы в 3 и более раз) – 11 (1,74%), кожные реакции (включая реакции в месте введения и реакции, выходящие за пределы места введения, такие как кожный зуд, сыпь) – 8 (1,27%), другое (инфекции, головная боль, нарушения стула, дурнота, головокружение, нарушения настроения и пр.) – 16 (2,53%). Соотношение НР в зависимости от того, какой конкретный препарат принимали пациенты, показано на рис. 1.

Частота НР в целом была выше при применении Методжекта, чем других генериков ПК МТ, – 28 (16,3%) против 13 (2,8%) ($p < 0,0001$); частота НР при применении Метортрита составила 2,2%, Метотрексата-Эбеве – 4,1%, различия между ними статистически не значимы ($p = 0,364$). ОШ в плане развития НР при назначении Методжекта по сравнению с Метортритом составило 8,5 (95% ДИ 3,63; 19,92), при назначении Метотрексата-Эбеве – 1,86 (95% ДИ 0,61; 5,64). Различия были статистически значимы между

**Рис. 1.** Частота нежелательных реакций на подкожную форму метотрексата конкретных торговых марок согласно спонтанным сообщениям (n = 632)



Методжеком и Метортритом в отношении повышения трансаминаз ($p=0,0014$), кожных реакций ($p=0,0092$) и других НР ($p=0,0011$), а также между Методжеком и Метотрексатом-Эбеве в отношении других НР ($p=0,0249$).

Среди 632 пациентов, получавших ПК МТ, 169 больных не имели ранее опыта применения метотрексата, и им препарат назначался впервые, в то время как 463 пациента до назначения ПК МТ имели опыт лечения другими лекарственными формами метотрексата (таблетки, внутримышечные инъекции). Частота НР в зависимости от назначения конкретного препарата ПК МТ и прежнего опыта его применения представлена в табл. 2. В целом частота развития зарегистрированных НР была выше при назначении ПК МТ пациентам без опыта лечения метотрексатом – 28 (16,6%) против 13 (2,8%) при назначении ПК МТ больным, которые уже применяли ранее другие формы метотрексата ($p>0,05$). Это же было справедливо для каждого препарата в отдельности, однако различия не достигли статистической значимости в связи с небольшим количеством событий для каждого препарата.

В проспективном исследовании продолжительность лечения и причин прерывания терапии ПК МТ разных производителей участвовали 69 больных, по 23 пациента на каждом препарате. Значимых различий в подгруппах между больными, получавшими Методжект, Метотрексат-Эбеве и Метортрит, по полу, возрасту и сопутствующей терапии выявлено не было; большинство больных не имели ранее опыта применения метотрексата, получали метотрексат до назначения ПК МТ 8 (35%), 5 (22%) и 5 (22%) больных соответственно.

Через 3 месяца после начала терапии ПК МТ 25 (36,2%) пациентов изменили схему лечения метотрексатом. На терапии Методжеком остались 19 больных (83% от первоначального числа), на терапии Метотрексатом-Эбеве – 16 (70%), на терапии Метортритом – 9 (39%). Пациенты переходили на ПК МТ других производителей, переключаясь между исследуемыми препаратами (17 больных), 8 пациентов стали принимать таблетированный метотрексат. Причины переключения указаны в табл. 3.

По данным табл. 3, основной причиной переключений (20,3%) были события «немедицинского» характера на амбулаторном этапе – отсутствие препарата в аптеке и, соответственно, вынужденное переключение на другой доступный препарат ПК МТ, а также советы врачей и провизоров, которые хорошо знали один из препаратов ПК МТ, перейти на знакомый им препарат.

На втором месте находятся НР (14,5%), которые одинаково часто были причиной переключения для всех препаратов ПК МТ разных производителей. Недостаточный ответ на лечение в качестве причины переключения присутствовал только у 1 (1,4%) больного.

При анкетировании были отмечены следующие нежелательные явления на фоне терапии ПК МТ, которые наблюдались у 25 (50%) пациентов: тошнота – 6 случаев, *herpes simplex* – 3, головокружение, слабость – 3, выпадение волос – 2, повышение трансаминаз – 2, нарушения настроения – 2, боль в желудке – 1, обострение язвенной болезни желудка – 1 (связь с ПК МТ сомнительна, поскольку параллельно больной получал нестероидные противовоспалительные препараты), эрозивный гастрит – 1 (связь с ПК МТ сомнительна), диарея – 1, инфекция мочевых путей – 1, одышка – 1, ночная потливость – 1, изменение вкуса в день инъекции – 1, нарушение подвижности пальцев руки, куда делалась подкожная инъекция, – 1.

Через 6 месяцев удалось собрать данные на 50 больных (72,5% от первоначального числа, 19 пациентов были недоступны). По данным опроса 19 больных (38% от числа опрошенных) получали Методжект, 15 (30%) – Метотрексат-Эбеве, 14 (28%) – Метортрит, 2 (4%) перешли на таблетированную форму метотрексата.

Динамика количества пациентов, получавших конкретные препараты ПК МТ, представлена на рис. 2. Он демонстрирует приблизительно аналогичные изменения числа пациентов, получавших разные препараты ПК МТ, к 6 месяцам наблюдения. Различия, имевшие место к 3 месяцам наблюдения (снижение числа больных, принимавших Метортрит), объясняются «немедицинскими» причинами, в первую очередь меньшей доступностью препарата в аптечной сети в период проведения исследования. К 6 месяцам наблюдения ряд пациентов вернулись

Таблица 3. Причины переключения на другие препараты при лечении подкожной формой метотрексата разных производителей ($n=69$)

Препарат	Нежелательные реакции	Недостаточная эффективность	«Немедицинские» причины
Методжект ($n=23$), абс. (%)	4 (17)	0	0
Метотрексат-Эбеве ($n=23$), абс. (%)	3 (13)	0	4 (17)
Метортрит ($n=23$), абс. (%)	3 (13)	1 (4,3)	10 (43)
Всего ($n=69$), абс. (%)	10 (14,5)	1 (1,4)	14 (20,3)

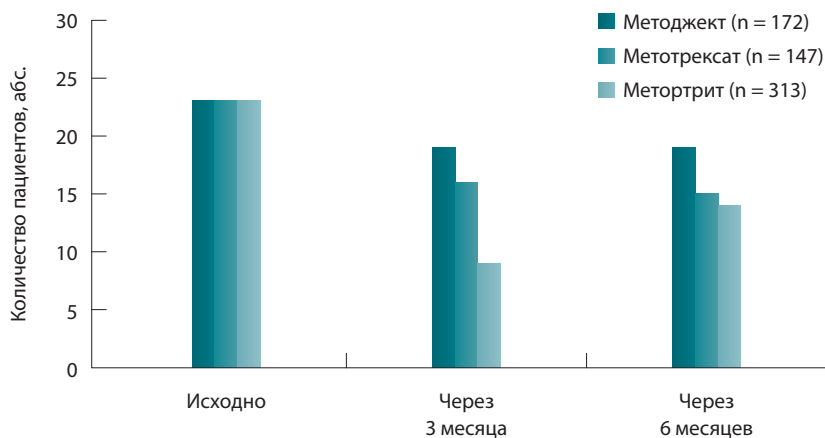


Рис. 2. Динамика числа пациентов, получавших подкожную форму метотрексата в течение 6 месяцев (n = 69)

к терапии Метортритом, и различия между препаратами нивелировались.

Обсуждение и заключение

Наша работа представляет собой первое в России исследование, которое сопоставило в клинической практике параметры безопасности, переносимости и возможности продолжения терапии (удержания на терапии) для генерического ПК МТ трех различных производителей (Методжект, Метортрит и Метотрексат-Эбеве).

В первую очередь данное исследование на большом клиническом материале (632 больных ревматоидным и псориатическим артритом) подтвердило высокий профиль безопасности ПК МТ независимо от конкретного торгового наименования: частота НР, согласно спонтанным сообщениям и анализу медицинской документации, составила 6,5% от общего числа пациентов, при этом среди конкретных НР на первом месте были повышение трансаминаз и кожные реакции. НР статистически значимо чаще отмечались у пациентов, которым ПК МТ назначался впервые, по сравнению с больными, которые ранее получали другие лекарственные формы метотрексата. Этим обстоятельством можно объяснить формально более высокую частоту развития НР после назначения препарата Методжект по сравнению с Метортритом и Метотрексатом-Эбеве, поскольку среди получавших Методжект было больше больных с первичным назначением ПК МТ.

Исследование также продемонстрировало в целом достаточно хорошие показатели удержания на терапии: к концу наблюдения на терапии препаратами ПК МТ остались 48 (96%) пациентов из 50 обследованных в динамике, несмотря на попытки перехода на прием метотрексата внутрь

у ряда больных. Существенных различий по этому параметру между Методжектом, Метортритом и Метотрексатом-Эбеве выявлено не было. Пациенты в процессе лечения в 36,2% случаев переходили с одного генерика метотрексата на другой, однако, как правило, сохраняли приверженность подкожной форме препарата, при этом ведущей причиной переключения между препаратами ПК МТ разных производителей были события «немедицинского» характера (отсутствие препарата в аптеке и, соответственно, вынужденное переключение на другой доступный препарат ПК МТ, недостаточная информированность медицинских работников).

В группе проспективного наблюдения разнообразные нежелательные явления были отмечены у 50% пациентов, их спектр соответствует данным предыдущих публикаций [31, 32]. При этом они стали причиной переключения на другие препараты метотрексата только у 14,5%; статистически значимых различий между Методжектом, Метортритом и Метотрексатом-Эбеве по этим параметрам также выявлено не было.

Данное исследование имеет ряд слабых мест, характерных в целом для наблюдательных протоколов: значительный ретроспективный фрагмент, отсутствие рандомизации, кроме того, период наблюдения является скорее среднесрочным. К положительным чертам исследования необходимо отнести значительное количество обследованных пациентов, применение препаратов в условиях реальной практики. Эти обстоятельства авторы учитывали при интерпретации результатов.

В целом на основании проведенной работы можно сделать вывод, что применение лекарственной формы метотрексата для подкожного введения (ПК МТ) представляет собой хорошую альтернативу назначению препарата *per os* в отношении переносимости и безопасности. Поскольку преимущество ПК МТ над таблетированными формами метотрексата в отношении клинической эффективности было неоднократно продемонстрировано ранее в рандомизированных клинических и открытых сравнительных исследованиях [11, 13, 19], имеются значительные основания для того, чтобы рекомендовать ПК МТ в качестве предпочтительной лекарственной формы для лечения активного ревматоидного и псориатического артрита. Все три конкретных препарата ПК МТ разных производителей (Методжект, Метортрит и Метотрексат-Эбеве) сопоставимы между собой по параметрам безопасности, переносимости и удержания на терапии. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы «Стратегия лечения хронических воспалительных заболеваний суставов» (номер государственной регистрации научной темы 01201454666, номер государственного задания 0514-2016-0027).

Конфликт интересов

Д.Е. Каратеев получал исследовательские гранты от компаний Pfizer и Abbvie; консультировал компании Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; выступал с лекциями от компаний Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, «Биокад», «Евросервис», ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie. Е.Л. Лучихина получала исследовательские гранты от компаний Pfizer и Biocad, выступала с лекциями от компаний Abbvie, BMS, Pfizer, UCB,

Celgene, GlaxoSmithKline. Г.И. Гриднева и Н.В. Демидова декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.Е. Каратеев – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Л. Лучихина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста; Г.И. Гриднева – дизайн исследования, набор клинических данных, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста; Н.В. Демидова – набор клинических данных, сбор и обработка материала, обсуждение полученных данных, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martin-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multi-national 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(7):1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgeit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
3. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, MacCarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
4. Cañete JD, Ariza-Ariza R, Bustabad S, Delgado C, Fernández-Carballido C, García Llorente JF, Loza E, Montilla C, Naranjo A, Pinto JA, Queiro R, Ramírez J, Tornero-Molina J. Recommendations for the use of methotrexate in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin.* 2018;14(4):183–90. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.011.
5. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ, Жилев ЕВ, Амрджанова АН, Муравьев ЮВ, Чичасова НВ. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2016;54:1–17. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
6. Ward JR. Historical perspective on the use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1985;12 Suppl 12:3–6.
7. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):844–51. doi: 10.1111/1756-185X.12862.
8. Benedek TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF- α . *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S3–8.
9. Coury FF, Weinblatt ME. Clinical trials to establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S9–12.
10. Sokka T. Increases in use of methotrexate since the 1980s. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S13–20.
11. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Guimbal-Scholmck C, Brandt A; MC-MTX.6/RH Study Group. 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.
12. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(2):213–8. doi: 10.1007/s00296-016-3621-1.
13. 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.
14. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, Zschocke I, Falk TM, Blödorn-Schlicht N, Reich K. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):528–37. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
15. Tsakok T, Jabbar-Lopez ZK, Smith CH. Subcutaneous methotrexate in patients with moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2018;179(1):50–3. doi: 10.1111/bjd.16424.
16. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):28–34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009.
17. Муравьев ЮВ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Мультицентровое открытое рандомизиру-



- ванное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):175–82. doi: 10.14412/1995-4484-2016-175-182.
18. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Канонирова МА, Муравьев ЮВ, Лукина ГВ, Олюнин ЮА, Касумова КА, Александрова ЕН, Новиков АА, Авдеева АС, Попкова ТВ, Новикова ДС, Смирнов АВ, Волков АВ, Насонов ЕЛ. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
19. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Лукина ГВ, Канонирова МА, Муравьев ЮВ, Касумова КА, Александрова ЕН, Новиков АА, Авдеева АС, Насонов ЕЛ. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138–44. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
20. Methotrexate [Internet]. Available from: www.pfizer.com/products/product-detail/methotrexate-0.
21. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S5–11. doi: 10.1007/s40258-014-0146-1.
22. Тарловская ЕИ. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(5):333–7.
23. Toverud EL, Hartmann K, Nåkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S35–45. doi: 10.1007/s40258-014-0145-2.
24. Соколов АВ, Липатова ИС. Оригинальные препараты и дженерики: проблема выбора. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010;(2):44–8.
25. Castañeda-Hernández G, Szekanez Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, Rodríguez W, Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):471–7. doi: 10.1016/j.jbbspin.2014.03.019.
26. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Применение биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(33):54–62.
27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24. doi: 10.1002/art.1780310302.
28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
29. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73. doi: 10.1002/art.21972.
30. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ, Гринева ГИ, Новикова ДС, Александрова ЕН, Новиков АА, Смирнов АВ, Волков АВ, Авдеева АС, Лопарева ЕВ, Олюнин ЮА, Лукина ГВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
31. 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):371–4. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374.
32. Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):41–7. doi: 10.14412/1995-4484-2017-41-47.

References

1. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamurudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martín-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multi-national 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(7):1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
3. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
4. Cañete JD, Ariza-Ariza R, Bustabad S, Delgado C, Fernández-Carballido C, García Llorente JF, Loza E, Montilla C, Naranjo A, Pinto JA, Queiro R, Ramírez J, Tornero-Molina J. Recommendations for the use of methotrexate in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2018;14(4):183–90. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.011.
5. Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, Lukina GV, Zhilyaev EV, Amirdzhanova VN, Muraviyov YV, Tchichasova NV. Project: recom-



- mendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54:1–17. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
6. Ward JR. Historical perspective on the use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1985;12 Suppl 12:3–6.
 7. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):844–51. doi: 10.1111/1756-185X.12862.
 8. Benedek TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF- α . *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S3–8.
 9. Coury FF, Weinblatt ME. Clinical trials to establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S9–12.
 10. Sokka T. Increases in use of methotrexate since the 1980s. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S13–20.
 11. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Guimbal-Schmolck C, Brandt A; MC-MTX.6/RH Study Group. 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.
 12. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):213–8. doi: 10.1007/s00296-016-3621-1.
 13. 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.
 14. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, Zschocke I, Falk TM, Blödorn-Schlicht N, Reich K. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528–37. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
 15. Tsakok T, Jabbar-Lopez ZK, Smith CH. Subcutaneous methotrexate in patients with moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):50–3. doi: 10.1111/bjd.16424.
 16. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):28–34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009.
 17. Muravyev YV, Mazurov VI, Nasonov EL. Twelve-week multicenter open-label randomized comparative study of the efficacy and safety of methotrexate as a concentrated solution for subcutaneous administration and as 15-mg tablets per week for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):175–82. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-175-182.
 18. Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Kanonirova MA, Muravyev YV, Lukina GV, Olyunin YA, Kasumova KA, Aleksandrova EN, Novikov AA, Avdeeva AA, Popkova TV, Novikova DS, Smirnov AV, Volkov AV, Nasonov EL. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
 19. Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Lukina GV, Kanonirova MA, Muravyev YV, Kasumova KA, Aleksandrova EN, Novikov AA, Avdeeva AS, Nasonov EL. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: the REMARCA trial. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138–44. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
 20. Methotrexate [Internet]. Available from: www.pfizer.com/products/product-detail/methotrexate-0.
 21. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S5–11. doi: 10.1007/s40258-014-0146-1.
 22. Tarlovskaya EI. Generics and original drugs: the view of a practical doctor. *Russian Medical Journal*. 2008;16(5):333–7. Russian.
 23. Toverud EL, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S35–45. doi: 10.1007/s40258-014-0145-2.
 24. Sokolov AV, Lipatova IS. Original Products and Generics: the Problem of Choice. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2010;(2):44–8. Russian.
 25. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, Rodríguez W, Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):471–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
 26. Karateev DE, Luchikhina EL. Biosimilars in the Management of Rheumatic Diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(33):54–62. Russian.
 27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24. doi: 10.1002/art.1780310302.
 28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
 29. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73. doi: 10.1002/art.21972.
 30. Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, Demidova NV, Gridneva GI, Novikova DS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Smirnov AV, Volkov AV, Avdeyeva AS, Lopareva EV, Olyunin YA, Lukina GV, Popkova TV, Nasonov EL. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
 31. Muravyev YV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchikhina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371–4. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374.
 32. Gridneva GI, Muravyev YV, Luchikhina EL, Demidova NV, Karateev DE. Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):41–7. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2017-41-47.



The use of subcutaneous methotrexate from various manufacturers in real clinical practice: a comparative study

D.E. Karateev¹ • E.L. Luchikhina¹ • G.I. Gridneva² • N.V. Demidova²

Background: Methotrexate is the main synthetic disease-modifying antirheumatic drug for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and other immunoinflammatory conditions. In the recent years, the subcutaneous form of methotrexate (SC MTX), particularly as ready-to-use syringes, has been increasingly used worldwide. Currently, several generics of SC MTX from different manufacturers are available. In literature we could not find any publications on the comparison of SC MTX generics. **Aim:** To evaluate the possibility to effectively use various SC MTXs for the treatment of RA and PsA in real clinical practice. **Materials and methods:** Patients older than 18 years old with a diagnosis of RA by ACR 1987 or ACR/EULAR 2010 criteria or diagnosis of PsA by CASPAR criteria with indications for SC MTX were included in this open-label 6-month observational study “Therapy of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate in the Subcutaneous Form in Clinical Practice (TRAMPLIN)”. TRAMPLIN included two study periods: 1) a retrospective study of the safety of SC MTX from various manufacturers in clinical practice, according to patients’ medical records; 632 patients (67.2% female, 32.8% male) on SC MTX were identified, and the number of adverse reactions recorded in the documentation (spontaneous reports) was determined; 2) a prospective study of the treatment duration and the reasons for the withdrawal of SC MTX from different manufacturers, which included 69 patients with RA and PsA. SC MTXs from three manufacturers were used in this study, namely Metoject (Medac GmbH, Germany); Métortrites (S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania); Methotrexat Ebewe (Sandoz Pharmaceuticals D.D., Slovenia). **Results:** In the retrospective part of the study very few adverse

events (AEs) were registered, which were related to SC MTX in the physician’s opinion (41 patients, or 6.5%). Their incidence was higher in methotrexate-naïve patients. In the prospective part of the study at 3 months after the start of SC MTX therapy, 25 patients (36.2%) changed the treatment regimen (switched between the study drugs or to oral methotrexate). The main reasons for switching (20.3%) were “non-medical” events in the outpatients. AEs ranked second as a reason for the drug withdrawal (14.5%), irrespective of the manufacturer. At 6 month of the study, 38% patients were treated with Metoject, 30% with Methotrexat Ebewe, 28% with Métortrites, and 4% of patients switched to oral methotrexate. **Conclusion:** This first Russian study of SC MTX generics from three different manufacturers confirmed a good SC MTX safety profile in a large clinical sample and showed good retention rates for therapy: by the end of the observation, 96% of the patients with available follow-up data remained on SC MTX. All three SC MTXs from different manufacturers were compatible in terms of safety, tolerability, and drug survival.

Key words: methotrexate, subcutaneous, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, safety, drug survival

For citation: Karateev DE, Luchikhina EL, Gridneva GI, Demidova NV. The use of subcutaneous methotrexate from various manufacturers in real clinical practice: a comparative study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):383–92. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-055.

Received 6 August 2019; revised 13 October 2019; accepted 14 October 2019; published online 22 October 2019

Dmitry E. Karateev – MD, PhD, Head of Department of Rheumatology; Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 16.
E-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Rheumatology; Associate Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: eluluch@yandex.ru

Galina I. Gridneva – MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of the Study of Comorbid Infections and Monitoring of the Safety of Drug Therapy²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0928-3911>.
E-mail: galinakugno@rambler.ru

Natalia V. Demidova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Early Arthritis Laboratory²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7414-8513>.
E-mail: natasha-demidova@mail.ru

Funding

The study was carried out in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology within a research topic “Treatment strategy for chronic inflammatory joint disorders” (state registration number of the research 01201454666, state task number 0514-2016-0027).

Conflict of interests

D.E. Karateev has received investigator’s grants from Pfizer and Abbvie; provided medical advice to Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; given lectures supported by Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Biocad, Euroservice, OAO Pharmstandart-Leksredstva, Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie. E.L. Luchikhina has received investigator’s grants from Pfizer and Biocad; given lectures supported by Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline. G.I. Gridneva and N.V. Demidova declare no obvious and potential conflict of interests related to this publication.

Authors’ contribution

D.E. Karateev, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; E.L. Luchikhina, the study concept and design, data collection, management and analysis, text editing; G.I. Gridneva, the study design, clinical data collection and analysis, text editing; N.V. Demidova, clinical data collection and management, discussion of the results, text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation