

Оценка непереносимости метотрексата при ревматоидном артрите (предварительные данные)

Муравьев Ю.В., Тремаскина П.О., Лебедева В.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»,
Москва, Россия

Резюме. Метотрексат, эффективный базисный препарат, широко применяемый при ревматоидном артрите, нередко отменяется из-за непереносимости. Для объективизации непереносимости метотрексата разработан специальный опросник счета тяжести непереносимости МТ (methotrexate intolerance severity score- MISS). До настоящего времени данные о применении опросника MISS отечественными ревматологами отсутствуют, поэтому нами проведено исследование непереносимости метотрексата при ревматоидном артрите показавшее, что эта неблагоприятная реакция является причиной отмены препарата у 16,6% больных и зависит от его лекарственной формы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, непереносимость метотрексата, опросник MISS.

DOI: 10.5281/zenodo.4066848

Хорошо известно, что метотрексат (МТ) один из наиболее важных и широко применяемых в ревматологии базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При ревматоидном артрите (РА) его обычно назначают в качестве БПВП первого ряда, поскольку он замедляет и даже останавливает прогрессирование болезни [1]. Однако, применяющие МТ больные нередко предъявляют жалобы на его непереносимость, т.е. на неблагоприятные реакции (НР) относящиеся к типу В [2], заметно ухудшающие не только качество жизни, но и приверженность к длительному лечению. Наиболее распространенные симптомы непереносимости наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде гастралгий, тошноты и рвоты [3]. Описаны также поведенческие НР [4], от выраженности которых в значительной мере зависит отказ больного от дальнейшего применения МТ, представлены беспокойством, плаксивостью, раздражительностью [5]. Считается, что возникновению непереносимости со стороны ЖКТ, вызванной применением МТ, основную роль могут играть два механизма. Первый обусловлен тем, что эпителиальные клетки ротовой полости и кишечника весьма чувствительны к применяемому МТ независимо от дефицита фолатов и становятся более чувствительным с течением времени в результате накопления МТ [6]. Второй связан со стимуляцией хемотактических триггерных зон [7]. Учитывая высокую частоту непереносимости МТ детьми и для объективизации этой НР был разработан опросник счета тяжести непереносимости МТ (methotrexate intolerance severity score- MISS) у больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), валидированный и опубликованный в 2011 г [8]. Международной лигой ассоциации ревматологов (ILAR) опросник MISS был модифицирован для оценки непереносимости МТ взрослыми больными РА [7]. В дальнейшем опросник был адаптирован в ряде стран [9-11].

Однако, до настоящего времени данные о применении опросника MISS отечественными ревматологами отсутствуют, хотя препарат широко назначается.

Цель нашей работы : оценить возможность применения опросника MISS для выявления непереносимости МТ больными РА.

Материал и методы. В исследование включены 30 больных случайно отобранных больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR/EULAR [12], последовательно поступивших на лечение в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и получавших МТ. Клиническая характеристика описана согласно Российским клиническим рекомендациям [13]. Помимо обычных клинико-лабораторных показателей у всех больных была проведена оценка непереносимости МТ с помощью модифицированного для взрослых опросника MISS [7], который включает пять доменов: абдоминальная боль, тошнота, рвота, усталость и поведенческие нарушения. В свою очередь симптомы, отраженные в каждом домене были разделены на возникающие после приема МТ; до приема МТ (от нескольких часов до суток перед приемом МТ) и ассоциативные (возникающие при размышлении о применении МТ). Поведенческие симптомы, от которых в значительной мере зависит вынужденная отмена МТ, представлены беспокойством, плаксивостью, раздражительностью МТ. Оценка выраженности каждого симптома колеблется от 0 до 3 баллов (соответственно отсутствие, слабая, умеренная, тяжелая). Достижение счета 6 баллов и более считается непереносимостью и является основанием для прекращения лечения МТ. Все получали фолиевую кислоту в среднем $6,8 \pm 3,3$ мг/нед.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с помощью Statistica версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Использовались простая описательная статистика, непараметрический корреляционный анализ по методу Пирсона.

Результаты. Клиническая характеристика включенных в исследование больных РА представлена в таблице 1.

Результаты анализа опросника MISS представлен в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА, включённых в исследование (n=30)

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±SD)	52.8±13,84
Пол (мужчины, женщины), n (%)	5 (16,6)/25 (83,3)
Длительность РА (Me, мес.)	97,6 [3;300]
Длительность приёма МТ (Me, мес.)	44,7 [1;180]
РФ положителен, n (%)	27 (90)
АЦЦП положителен, n (%)	26 (86,6)
Степень активности РА по индексу DAS28, n (%):	
- низкая	12 (40)
-умеренная	9 (30)
-высокая	9 (30)
Функциональный класс РА, n (%)	
I	8 (26,6)
II	19 (63,3)
III	3 (10)
Режим введения МТ, n (%)	
-перорально	6 (20)
-парентерально	24 (80)

Из 30 больных, включенных в исследование, 20 продолжали лечение МТ, 10 – отменили (5 – из-за непереносимости, 5 – по другим причинам). Индивидуальная оценка опросника MISS показала, что в целом на фоне применения МТ преобладали поведенческие нарушения – у 66,6%, тошнота – у 50%, усталость – у 36,6%, рвота – у 26,3%, боль в животе – у 10% больных. Большинство больных (средний возраст – 35,6±11,8 лет) из отменивших МТ в связи с непереносимостью (средний показатель – 9,0±2,2 балла) принимали препарат перорально (средняя доза – 12,5±3,53 мг/нед). Среди продолживших лечение больных (средний

возраст – 54,3±16,3 года) 90% применяли МТ (средняя доза – 15,6±5,6 мг) подкожно. Средний показатель MISS составил 3,2±3,13 баллов. Таким образом, непереносимость является частой причиной отмены МТ у больных РА и необходимо проведение специальных исследований, направленных на изучение возможности ее уменьшения.

Выводы. Согласно примененному опроснику MISS непереносимость МТ при РА является причиной отмены препарата у 16,6% больных и зависит от его лекарственной формы.

Таблица 2. Характеристика симптомов у больных РА согласно опроснику MISS

Симптомы	Отсутствуют	Выявляются		
		Легкие	Умеренные	Выраженные
Поведенческие нарушения				
• Беспокойство	24	1	5	-
• Плаксивость	24	1	3	2
• Раздражительность	22	1	5	2
Боль в животе				
• После применения МТ	27	1	2	-
• До применения МТ*	-	-	-	-
• Ассоциативные**				
Тошнота				
• После применения МТ	20	2	5	3
• До применения МТ*	-	-	-	-
• Ассоциативная**	25	1	1	3
Усталость***				
• После применения МТ	19	3	5	3
• До применения МТ*	-	-	-	-
• Ассоциативное**	-	-	-	-
Рвота				
• После применения МТ	23	1	3	3
• До применения МТ*	29	1	-	-
• Ассоциативная**	-	-	-	-

*Возникновение симптома до применения МТ в определенный период времени (от нескольких часов до суток).

**Возникновение симптома после размышлений о МТ.

***Временное снижение работоспособности.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Литература:

1. Fiehn C. Methotrexate in rheumatology. *Z Rheumatol.* 2009; 68(9):747–756. doi:10.1007/s00393-009-0535-2.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XIV. – М.: «Эхо», 2013. – 996.
3. Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB, et al. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire. *J Clin Rheumatol* 2005;11:194–204. doi:10.1097/01.rhu.0000173616.81928.44.
4. Van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, Gijssbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(3):480–485.
5. Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy.* 2003;49(1-2):92–104. doi:10.1159/000069773
6. Chan ES, Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2013;71 Suppl 1:S5–S8.
7. Fatimah N, Salim B, Nasim A, et al. Frequency of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients using methotrexate intolerance severity score (MISS questionnaire). *Clin Rheumatol.* 2016; 35(5):1341–1345. doi:10.1007/s10067-016-3243-8.
8. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.* 2011, 63(7):2007–2013. doi:10.1002/art.30367.
9. Albaqami J, Alshalhoub R, Almalag H, et al. Prevalence of methotrexate intolerance among patients with rheumatoid arthritis using the Arabic version of the methotrexate intolerance severity score. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22(8):1572–1577. doi:10.1111/1756-185X.13637.
10. Almalag H, Abouzaid HH, Alnaim L, et al. Risk Factors Associated with Methotrexate Intolerance in Rheumatoid Arthritis Patients. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2020, 12:193–202.
11. Amaral JM, Brito MJM, Kakehasi AM. High frequency of methotrexate intolerance in longstanding rheumatoid arthritis: using the methotrexate intolerance severity score (MISS). *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):43. Published 2020 Aug 26. doi:10.1186/s42358-020-00145-5
12. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., et al. (September 2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann. Rheum. Dis.* 69 (9): 1580–8. doi:10.1136/ard.2010.
13. Российские клинические рекомендации. Ревматология. под ред. Е.Л.Насонова. – М. ГЕОТАР-Медиа, 2017, 464 с.