

В.В. Бережний, Т.В. Марушко, Є.Ю. Марушко, О.Б. Герман, І.В. Романкевич

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ СПОСОБІВ ВВЕДЕННЯ МЕТОТРЕКСАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Мета:** порівняти клінічну ефективність та безпечність метотрексату (Методжект) у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) при різних шляхах введення препарату; дослідити вплив поліморфізму гена, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR), на частоту та виразність побічних ефектів препарату.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходилося 45 хворих: 23 (51,1±7,5%) дитини отримували метотрексат перорально, 22 (48,9±7,5%) пацієнти — підшкірно. Ефективність лікування метотрексатом оцінювали через шість місяців від початку терапії. Для визначення частоти досягнення мінімального ефективного порогу концентрації метотрексату досліджували сироваткову концентрацію препарату у 15 хворих з поліартритом через годину після його застосування. Поліморфізм гена, що кодує MTHFR, досліджувався у 38 хворих. Усім хворим проводилася езофагогастродуоденоскопія з прицільною біопсією слизової оболонки шлунка через місяць від початку терапії метотрексатом.

**Результати.** Встановлено вищу клінічну ефективність підшкірного введення метотрексату порівняно з пероральним у хворих на ЮРА щодо: суглобового синдрому, лабораторних показників, концентрації препарату у сироватці крові, частоти досягнення мінімально ефективною концентрації через годину після прийому. У пацієнтів, що отримували метотрексат підшкірно, спостерігалися менш виразні запальні зміни у шлунково-кишковому тракті. Поліморфізм гена MTHFR не впливав на частоту токсичних проявів при лікуванні метотрексатом.

**Висновки.** Підшкірне застосування метотрексату є більш ефективним та безпечним порівняно з пероральним. Поліморфізм гена MTHFR не пов'язаний з більшою токсичністю препарату у пацієнтів з ЮРА.

**Ключові слова:** ювенільний ревматоїдний артрит, метотрексат, Методжект.

### Вступ

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) — це артрит невизначеної етіології із дебютом у віці молодше 16 років, що триває протягом не менше шести тижнів. При цьому повинні бути виключені усі інші відомі причини запалення в суглобах. Серед хронічних ревматичних захворювань у дітей ЮРА посідає перше місце за показниками захворюваності та поширеності в усьому світі [11]. Захворюваність та поширеність ЮРА серед українських дітей віком 0–17 років, за даними МОЗ України на 2010 р., становить 0,05 та 0,34 на 1000 дитячого населення [2].

Основним клінічним проявом ЮРА є хронічний артрит, що при прогресуванні зрештою призводить до дегенеративних змін у суглобах — вторинного остеоартрозу. Причиною цього є утворення панусу — проліферативно зміненої синовіальної оболонки суглоба, що уражає суглобовий хрящ та прилегли м'які тканини. Саме вторинний остеоартроз є результатом тривалого ексудативно-проліферативного синовіту та причиною порушення функціональної здатності у дітей, хворих на ЮРА.

Оскільки ЮРА є ідіопатичним захворюванням, його етіологічне лікування відсутнє. Нестероїдні протизапальні препарати належать до ліків, що діють симптоматично, полегшуючи біль та зменшуючи ексудат в суглобі, проте не запобігають утворенню панусу та дегенеративним змінам суглобів [10]. З цієї метою використовують препарати цитостатичної дії, які пригнічують поділ імунних клітин та у більшості випадків дозволяють попередити ураження тканин суглоба (хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, ХМПРП). До них відносять метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин та ін. У резистентних до стандартної терапії випадках використовують біологічні агенти, що блокують окремі прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкін-6) [4,5].

Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит», затвердженим наказом МОЗ України № 832 від 22.10.12, а також рекомендаціями Американської колегії ревматологів, Німецького товариства дитячих ревматологів та Союзу педіатрів Росії, метотрексат (МТТ) є «золотим стандартом» та препаратом вибору серед ХМПРП при ЮРА, що є ефективним в 90% випадків [3–6]. Нещодавно проведений мета-аналіз Katchamart et al. (2010) виявив виключну ефективність монотерапії ревматоїдного артриту з використанням ММТ та відсутність користі від комбінування його з іншими ХМПРП [8]. Таким чином, застосування даного препарату є основною хворобомодифікуючою терапією дітей, хворих на ЮРА.

Рекомендована доза ММТ при ЮРА згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит», становить від 10 до 20 мг/м<sup>2</sup>/тиждень, в середньому — 15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень [4]. Додатково призначають фолієву кислоту в дозі не менше 5 мг/тиждень в один прийом через 24 години після вживання ММТ [4]. За даними досліджень, призначення фолієвої кислоти призводить до значного зниження частоти та інтенсивності побічної дії ММТ при відсутності зменшення його ефективності.

На сьогодні доступні кілька шляхів введення препарату: пероральний та парентеральний (внутрішньом'язовий та підшкірний). Шлях введення ММТ має певний вплив на його фармакокінетику та фармакодинаміку. Дослідження рівнів препарату у сироватці крові хворих на ЮРА дітей через годину після прийому показало високий ступінь кореляції між сироватковою його концентрацією понад 0,6 мкмоль/л та ефективністю терапії [14]. Автори зробили висновок, що дана концентрація ММТ у сироватці крові пацієнтів через годину після його введення є мінімальною ефективною концентрацією.

Клінічна характеристика хворих на ЮРА

Клінічна характеристика	Показник
Середнє значення віку, роки	11,2±0,5
Хлопчики/дівчатка	22 (48,9±7,5%) / 23 (51,1±7,5%)
Середнє значення терміну захворювання, місяці	12,1±0,1
Системна/суглобова форма ЮРА	19 (42,2±7,4%) / 24 (57,8±7,4%)
Поліартрит/олігоартрит	21 (46,7±7,4%) / 24 (53,3±7,5%)
Ступінь активності на момент дослідження: I/II/III	22 (48,9±7,5%) / 20 (44,4±7,4%) / 3 (6,7±3,7%)
Пероральне/підшкірне введення метотрексату	23 (51,1±7,5%) / 22 (48,9±7,5%)
Прийом 5 мг фолієвої кислоти через 24 години після введення метотрексату	45(100%)
Прийом глюкокортикоїдів/нестероїдних протизапальних препаратів	6 (13,3±5,1%) / 45 (100%)

При пероральному застосуванні ММТ в дозі 7,5 мг/тиждень біодоступність препарату еквівалентна такій при його підшкірному введенні, проте при підвищенні дози до 15 мг/тиждень біодоступність МТТ при пероральному застосуванні порівняно з підшкірним шляхом введення — менше на 30% [13], що може впливати на його концентрацію в крові. Tukova et al. (2009) показали, що при переході дітей, які приймали ММТ перорально в дозі 10–15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень, на еквівалентну дозу препарату підшкірно концентрація його у сироватці крові через годину зростала на 11–15% [7]. Таким чином, при призначенні ММТ підшкірно зростає ймовірність досягти мінімальної ефективної концентрації його в крові, що збільшує ефективність препарату.

Друга відмінність стосується побічних ефектів від лікування ММТ при різних шляхах введення. Так, крім впливу на клітини імунної системи, препарат порушує поділ клітин епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ), має гепатотоксичний вплив. При пероральному прийомі вся доза ММТ спочатку потрапляє до ШКТ та проходить через печінку. З іншого боку, при підшкірному введенні вся доза препарату спочатку всмоктується до системи циркуляції, на 50% з'єднується з альбуміном плазми крові і тільки потім невелика її частина з кровотоком доноситься до кишківника та печінки. З огляду на це, при підшкірному застосуванні ММТ можна очікувати меншу частоту та виразність побічних ефектів з боку системи травлення порівняно з пероральним шляхом застосування. Справді, дослідження J. Wegrzyn et al. (2004) показало, що частота ураження слизової шлунка та кишківника у вигляді гастродуоденітів, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, функціональних порушень роботи системи травлення та, в меншій мірі, гепатотоксичності достовірно нижча при внутрішньом'язовому та підшкірному застосуванні ММТ в еквівалентних дозах порівняно з пероральним прийомом [12].

На сьогодні фармакогенетика є перспективною галуззю фармакології, завданням якої є вивчення та прогнозування впливу генетичної варіабельності серед пацієнтів на ефективність та безпечність застосування фармацевтичних препаратів. Вивчення поліморфізму генів, що несуть інформацію, транскрипція та трансляція якої впливає на фармакодинаміку чи фармакокінетику медичних препаратів, є важливим напрямком сучасної медицини.

Цитостатична дія ММТ частково полягає в антагонізмі з фолієвою кислотою, яка грає важливу роль у процесі клітинного поділу. Фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНFR) відповідає в людському організмі за обмін фолієвої кислоти і фолатів [9,12]. Серед 15 видів поліморфізму та 34 видів мутації гена, що кодує даний фермент, найбільше клінічне значення має С667Т (заміна цитозину на тимін в 677 позиції) та А1298С (заміна аденіну на цитозин в 1298 позиції), які призводять до зниження біологічної активності пептиду. Цілим рядом досліджень

показано зв'язок патологічних поліморфних варіантів МТНFR, а саме С667Т та Т667Т, з проявами загальної токсичності ММТ [12]. Проте M. Taraborelli, L. Andreoli et al. (2009) не виявили зв'язку між зміною поліморфізму гена МТНFR та збільшенням токсичності ММТ [9]. Таким чином, дані щодо впливу поліморфізму гена, який кодує МТНFR, на частоту побічних ефектів ММТ неоднорідні, що дає підстави для проведення подальшого дослідження.

**Метою** роботи стало визначення різниці у клінічній ефективності, частоті досягнення мінімальної ефективної концентрації у сироватці крові, частоті побічних ефектів з боку верхніх відділів ШКТ при застосуванні різних шляхів введення ММТ та дослідження впливу поліморфізму гена, що кодує МТНFR, на частоту та виразність побічних ефектів від застосування препарату.

#### Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 45 хворих на ЮРА, що лікувалися у кардіоревматологічному відділенні КМДКЛ №1 з 2009 р. по 2013 р. Діагноз був встановлений відповідно до критеріїв Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій [5]. Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Серед хворих на ЮРА 23 (51,1±7,5%) дитини отримували ММТ перорально, 22 (48,9±7,5%) пацієнти — підшкірно. Доза препарату становила 10–15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень (середня доза становила 12,1±0,1 мг/м<sup>2</sup>/тиждень). Для підшкірного введення використовували препарат «Методжект» (компанія «Медак ГмбХ»). Середня доза глюкокортикоїдів по преднізолону у шести хворих становила 0,32±0,02 мг/кг/добу. Нами була оцінена ефективність обох шляхів введення ММТ у лікуванні ЮРА через шість місяців від початку терапії. Для цього використовували клінічне обстеження, лабораторні показники активності захворювання (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного протеїну (СРП)).

Для визначення частоти досягнення мінімального ефективного порогу концентрації ММТ у сироватці крові досліджували сироваткову концентрацію препарату у 15 хворих на ЮРА з поліартритом через годину після його застосування. Препарат перорально отримували 7 (47,6%) дітей, підшкірно — 8 (52,4%). Обидві групи хворих на ЮРА були порівнянними за статевими та віковими характеристиками, середнім показником терміну перебігу хвороби та кількістю суглобів. Для введення ММТ підшкірно застосовували препарат «Методжект», оскільки він є єдиним препаратом ММТ на Україні, що може вводиться підшкірно або внутрішньом'язово та дозволений для використання у дітей. У день дослідження ММТ приймався натще для виключення впливу процесів травлення на всмоктування препарату в кишківнику. Через годину після введення МТТ підшкірно або прийому препарату перорально проводили забір крові з ліктьової вени. Методом центрифугування виділялася сироватка крові та про-

**Середня концентрація метотрексату у сироватці крові хворих на ЮРА через годину після прийому препарату залежно від шляху його введення**

Показник	Хворі на ЮРА	
	Пероральне введення метотрексату (n=7)	Підшкірне введення метотрексату (n=8)
Рівень метотрексату у сироватці крові через годину після введення препарату, мкмоль/л	0,6±0,018	0,65±0,010*

*Примітка:* \* — достовірна різниця між середньою концентрацією метотрексату у сироватці крові хворих на ЮРА через годину після прийому препарату в групі пацієнтів, яким метотрексат застосовували підшкірно, порівняно із групою із пероральним шляхом його введення ( $p < 0,05$ ).

тягом не довше 40 хвилин проводили дослідження її на концентрацію МТТ. Аналіз проводився методом поляризаційної імунофлюоресценції з використанням наборів Methotrexate II фірми Abbott Laboratories, США.

Оскільки усі хворі на момент дослідження приймали нестероїдні протизапальні препарати загальним терміном понад шість місяців, їм була проведена езофагогастроудоденоскопія (ЕГДС) з прицільною біопсією слизової оболонки шлунка (СОШ) через місяць після початку терапії ММТ. Для гістологічного дослідження забирали по два зразки тканин з тіла шлунка і два-три зразки з антрального відділу, згідно з рекомендаціями Л.І. Аруїна та співавт. [1].

Для оцінки морфологічних змін СОШ використовували візуально-аналогову шкалу для напівкількісного визначення виразності запалення, стадії гастриту, наявності атрофії [1]. У ролі рангів використовували наступні значення: 0 — відсутність ознаки; 1 — слабкий ступінь виразності ознаки; 2 — помірний ступінь; 3 — виразна ознака.

При вивченні біоптатів СОШ звертали увагу на стан компонентів СО у трьох компартментах: I — покривно-ямковий епітелій; II — перешийкова зона (істмічний відділ, проліферативний компартмент); III — дно залоз (середня та нижня третина залоз до базальних відділів). Морфометрія включала вимірювання товщини СОШ, висоти залоз та глибини ямок. Розраховували середнє арифметичне за кожним показником і визначали їх співвідношення: 1) довжина зони покривно-ямкового епітелію / довжина зони секреторного епітелію (ПЯЕ/СЕ); 2) довжина зони покривно-ямкового епітелію / товщина слизової оболонки (ПЯЕ/СОШ); 3) довжина зони секреторного епітелію / товщина слизової оболонки (СЕ/СОШ).

Поліморфізм гена, що кодує MTHFR, досліджувався у 38 хворих на ЮРА. Для цього у пацієнтів проводили забір венозної крові та визначали алель гена методом полімеразної ланцюгової реакції.

Кількісні та якісні дані оброблені загальноновизначеними статистичними методами з використанням пакету Microsoft Excel 2010.

### Результати дослідження та їх обговорення

Через півроку фармакотерапії ММТ тривалість вранішньої скутості у середньому зменшилась на  $33,87 \pm 0,16\%$  у хворих, що приймали ММТ перорально, та на  $45,86 \pm 3,21\%$  при підшкірному його введенні ( $p < 0,05$ ). Як

і при базисній терапії з використанням перорального ММТ, застосування парентеральної форми у всіх дітей призвело до достовірного зменшення кількості суглобів з клінічними ознаками синовіту порівняно з їх кількістю до початку лікування ( $p < 0,01$ ). У групі дітей, що приймали ММТ перорально, середній показник індексу Річі протягом шести місяців терапії зменшився на  $35,7 \pm 3,47\%$ , тоді як в групі дітей, що отримували препарат підшкірно, — на  $82,2 \pm 0,93\%$  ( $p < 0,01$ ).

Ефективність фармакотерапії із застосуванням МТТ підтверджена нами і за допомогою лабораторних тестів. Усі обстежені діти мали позитивну динаміку зменшення величини ШОЕ в середньому на  $57,8 \pm 1,76\%$ . Достовірно виразніше зниження даного показника зареєстровано через шість місяців лікування у хворих, що отримували ММТ підшкірно ( $p < 0,05$ ), порівняно із групою хворих, що приймали препарат перорально. У групі хворих на ЮРА, що приймали ММТ перорально, через шість місяців відбулося зниження рівня СРП в середньому на  $33,3 \pm 0,06\%$ , тоді як в групі дітей, що отримували препарат підшкірно, — на  $54,9 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ЮРА, яким ММТ вводився підшкірно, відмічався достовірний виразніший клінічний ефект щодо суглобового синдрому та зниження рівня лабораторних показників запального процесу.

Дослідження сироваткової концентрації ММТ проводилося 15 хворим. Як видно із даних таблиці 2, у хворих на ЮРА дітей, які отримували ММТ підшкірно, спостерігалася достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові через годину після його застосування порівняно із хворими, що приймали препарат перорально ( $p < 0,05$ ).

Нами також оцінювалася частота досягнення мінімальної ефективної концентрації ММТ у сироватці хворих на ЮРА через годину після введення препарату. У 42,9% пацієнтів з пероральним шляхом прийому ММТ його концентрація у сироватці крові через годину після застосування не досягала мінімальної ефективної згідно з дослідженням Wallace et al. (1989) [14], тоді як у всіх хворих, що приймали препарат підшкірно, спостерігалася концентрація препарату у сироватці крові, що перевищувала мінімальну ефективну (табл. 3).

При проведенні фіброгастроскопічного дослідження серед ендоскопічних ознак ураження СОШ на тлі ЮРА специфічним виявилось поєднане ураження тіла та вихід-

Таблиця 3

**Частота досягнення мінімальної ефективної концентрації метотрексату у сироватці крові хворих на ЮРА через годину після прийому препарату залежно від шляху його введення**

Кількість	Хворі на ЮРА	
	Пероральне введення метотрексату (n=7)	Підшкірне введення метотрексату (n=8)
Концентрація метотрексату у сироватці крові $< 0,6$ мкмоль/л	3 (42,9±18,7%)	0
Концентрація метотрексату у сироватці крові $\geq 0,6$ мкмоль/л	4 (57,1±18,7%)	8 (100%)

Таблиця 4

Гістологічні зміни у слизовій оболонці шлунка дітей з ЮРА (Me±SD)

Хворі на ЮРА		Показник		
		запалення	активність	атрофія
Метотрексат перорально (n=23)	Тіло	1,79±0,7	1,37±0,43	1,2±0,25**
	Анtrum	2,0±0,3	1,69±0,34*	1,24±0,43*
Метотрексат підшкірно (n=22)	Тіло	1,24±0,12	0,54±0,31	0,2±0,01
	Анtrum	1,33±0,32	0,66±0,24	0,3±0,02

Примітка: міжгрупова різниця достовірна при: \* p<0,05, \*\* p<0,001.

ного відділу шлунка. Ендоскопічна картина СОШ у дітей досліджуваних груп характеризувалася переважанням гіперемії слизової оболонки шлунка помірного та легкого ступеня у хворих із підшкірним введенням ММТ (один та п'ять випадків відповідно) порівняно з випадками перорального його застосування, де переважав виразний ступінь гіперемії — у п'яти випадках (p=0,031). Встановлено тенденцію до переважання випадків ендоскопічно інтактної СО верхніх відділів ШКТ у дітей, що отримували ММТ підшкірно (p=0,062), порівняно із терапевтичною групою хворих, що вживали препарат перорально.

Узагальнена гістологічна характеристика дослідженого біоптату СОШ у хворих на ЮРА за напівкількісною системою оцінки візуальних аналогових шкал наведена в таблиці 4. Як видно з даних таблиці, при гістологічному дослідженні біоптату СОШ в групі хворих, що отримували ММТ перорально, відмічались достовірно вищі середні значення активності патологічних змін антрума (p<0,05) та атрофії слизової тіла (p<0,001) й антрума шлунка (p<0,05) порівняно з групою дітей, що отримували ММТ підшкірно.

При дослідженні матеріалу групи хворих з пероральним шляхом введення ММТ морфометрично виявлено зменшення в 1,4 разу зон покривно-ямкового епітелію, секреторного епітелію і зменшення у 1,2 разу товщини слизової оболонки. Нормований індекс морфометричних зон шлунка склав -0,34.

При дослідженні матеріалу групи хворих з підшкірним шляхом введення ММТ встановлено зменшення індексів ПЯЕ/СОШ, СЕ/СОШ, що свідчать про відносне збільшення компартментів слизової оболонки шлунка. Загальний нормований індекс склав -0,15 для СОШ при ступені коливання показників в межах до 10% від рівня хворих І групи.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать, що характер медикаментозної терапії впливає на активність та важкість запального процесу в СОШ. Так, при застосуванні ММТ перорально морфологічна картина СО відповідає виразному активному запаленню. Виявляються структурні зміни як епітеліального пласта, так і базальної мембрани. Власна пластинка слизової оболонки посилено інфільтрована клітинами лімфо-плазмоцитарного

ряду, а також еозинофільними та нейтрофільними гранулоцитами. У групі хворих, що приймали ММТ підшкірно, морфологічна картина СОШ відповідала критеріям слабоактивного або неактивного гастриту. При цьому епітеліальний пласт зберігав свою структуру на більшій протяжності біоптату.

Після проведеного генетичного аналізу поліморфізму гена МТНFR алель С677С був визначений у 12 (31,6%), С677Т — у 25 (65,8%), Т677Т — у 1 (2,6%) дитини з ЮРА. Генотип С677Т переважав в усіх клінічних групах. При цьому серед проявів токсичності ММТ лише у чотирьох з обстежених хворих було відмічено скарги на загальну слабкість, що виникала через декілька годин після прийому або ін'єкції препарату. Не було виявлено зростання частоти побічних ефектів ММТ при лікуванні дітей з С667Т- та Т667Т-варіантами гена (p>0,05). Таким чином, на відміну від даних, отриманих у дорослих хворих на ревматоїдний артрит, у нашому дослідженні поліморфізм гена МТНFR не впливав та частоту токсичних проявів при лікуванні ММТ.

### Висновки

1. Підшкірне введення ММТ (Методжект) у хворих на ЮРА дозволяє досягти більшої клінічної ефективності щодо суглобового синдрому та призводить до більшого зниження лабораторних показників запального процесу порівняно з пероральним прийомом препарату.

2. У хворих на ЮРА дітей, яким застосовується підшкірний шлях введення ММТ, спостерігається достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові та достовірно частіше досягається мінімальна ефективна його концентрація через годину після прийому порівняно з хворими, що приймають ММТ перорально.

3. За даними езофагогастроуденоскопії, підшкірний шлях введення ММТ призводить до менш виразних запальних змін з боку верхніх відділів ШКТ та достовірно нижчої активності гастриту і виразності атрофії слизової шлунка за даними гістологічного дослідження порівняно з пероральним шляхом введення препарату.

4. Поліморфізм гена, що кодує МТНFR, не впливає та частоту токсичних проявів при лікуванні ММТ хворих на ЮРА дітей.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И. Новая классификация хронического гастрита / Л. И. Аруин, А. В. Кононов, С. И. Мозговой // Актуальные вопросы патологической анатомии : материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов. — Самара, 2009. — Т. 1. — С. 5—8.
2. Бережний В. В. Стан надання кардіоревматологічної допомоги дітям України за 2009 р. / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, І. В. Роменкевич // Совр. педиатрия. — 2010. — № 5 (33). — С. 14—18.
3. Детская ревматология / под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. — М. : Союз педиатров России, 2011. — 236 с.
4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит : наказ МОЗ України № 832 від 22.10.12 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
5. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. — 2011. — Vol. 63, №. 4. — P. 465—482.



6. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis / Dueckers G. [et al.] // Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 142. — P. 176—193.
7. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis / Tukova J., Chladek J., Nemcova D. [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2009. — Vol. 27 (6). — P. 1047—1053.
8. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis / Katchamart W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008495. DOI: 10.1002/14651858.CD008495
9. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in methotrexate treatment of rheumatoid arthritis patients. Review of the literature and personal experience / Taraborelli M., Andreoli L., Archetti S. [et al.] // Reumatismo. — 2009. — Vol. 61 (2). — P. 98—106.
10. Oen K. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975—1992: cycles in incidence / K. Oen, M. Fast, B. Postl // Journal of Rheumatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 745—750.
11. Pelkonen P. M. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: nationwide prospective study in Finland / P. M. Pelkonen, H. J. Jalanko, R. K. Lantto // Journal of Rheumatology. — 1994. — Vol. 21 (11). — P. 2143—2146.
12. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses / Urano W., Taniguchi A., Yamanaoka H. [et al.] // Pharmacogenetics. — 2002. Vol. 12 (3). — P. 183—190.
13. Tian H. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / H. Tian, B. N. Cronstein // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. — 2007. — Vol. 65 (3). — P. 168—173.
14. Wallace C. A. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis / C. A. Wallace, W. A. Bleyer, D. D. Sherry // Arthritis and Rheumatism. — 1989. — Vol. 32 (6). — P. 677—681.
15. Wegrzyn J. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis / J. Wegrzyn, P. Adeleine, P. Miossec // Annals of Rheumatic Diseases. — 2004. — Vol. 63. — P. 1232—123.

### ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

*В.В. Бережной, Т.В. Марушко, Е.Ю. Марушко, А.Б. Герман, И.В. Романкевич*

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Цель:** сравнить клиническую эффективность и безопасность метотрексата (Методжект) у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) при разных путях введения препарата; исследовать влияние полиморфизма гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), на частоту и выраженность побочных эффектов препарата.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 45 больных: 23 (51,1±7,5%) ребунка получали метотрексат перорально, 22 (48,9±7,5%) пациента — подкожно. Эффективность лечения метотрексатом оценивали через шесть месяцев от начала терапии. Для определения частоты достижения минимального эффективного порога концентрации метотрексата исследовали сывороточную концентрацию препарата у 15 больных с полиартритом через час после его применения. Полиморфизм гена, кодирующего MTHFR, исследовался у 38 больных. Всем больным проводилась эзофагогастроуденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка через месяц от начала терапии метотрексатом.

**Результаты.** Установлена большая клиническая эффективность подкожного введения метотрексата по сравнению с пероральным у больных ЮРА относительно: суставного синдрома, лабораторных показателей, концентрации препарата в сыворотке крови, частоты достижения минимальной эффективной концентрации через час после приема. У пациентов, получавших метотрексат подкожно, наблюдались менее выраженные воспалительные изменения в желудочно-кишечном тракте. Полиморфизм гена MTHFR не влиял на частоту токсических проявлений при лечении метотрексатом.

**Выводы.** Подкожное применение метотрексата является более эффективным и безопасным по сравнению с пероральным его приемом. Полиморфизм гена MTHFR не связан с большей токсичностью препарата у пациентов с ЮРА.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, метотрексат, Методжект.

### EXPERIENCE OF THE USE OF DIFFERENT WAYS OF METHOTREXATUM APPLICATION DURING THE TREATMENT OF JUVENILE RHEUMATOID ARTERITIS

*V.V. Berezhnoi, T.V. Marushko, E.Yu. Marushko, A.B. Herman, I.V. Romankevich*

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

**Objective:** To compare the clinical efficacy and safety of methotrexatum (Metoject) in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) during the different ways of its application; investigate the effect of the polymorphism of the gene, encoding methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) on the frequency and severity of side effects of the preparation.

**Patients and methods.** A total of 45 patients: 23 (51,1±7,5%) from which had received methotrexatum orally and 22 (48,9±7,5%) patients — subcutaneously. Effectiveness of methotrexatum treatment was evaluated after six months of therapy. In 15 patients with polyarthritis was examined serum concentration of preparation after hour of its application for determination of the frequency of achievement of minimal effective threshold methotrexatum. Polymorphism of the gene encoding MTHFR was studied in 38 patients. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with target biopsy of the gastric mucosa after month from the start of treatment by methotrexatum.

**Results.** The large clinical efficacy of subcutaneous administration of methotrexatum in comparison with an oral is found in patients with JRA according to the: articular syndrome, laboratory parameters, concentration of the preparation in the blood serum, the frequency of the reaching of the minimum effective concentration after hour of application. In patients who had subcutaneous administration of methotrexatum, observed less severe inflammatory changes in the gastrointestinal tract. MTHFR gene polymorphism did not influence on the frequency of toxic effects during the treatment of methotrexatum.

**Conclusions.** Subcutaneous application of methotrexatum is more effective and safer than oral. MTHFR gene polymorphism is not associated with greater toxicity of the preparation in patients with JRA.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, methotrexatum, Metoject.

### Сведения об авторах:

**Бережной Вячеслав Владимирович** — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

**Марушко Татьяна Викторовна** — д-р мед. н., проф. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

**Марушко Евгений Юрьевич** — аспирант каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

**Герман Елена Борисовна** — к. мед. н., доц. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

**Романкевич Ивана Васильевна** — аспирант каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 5.12.2013 г.

# МЕТОДЖЕКТ (МЕТОЈЕСТ)

**Склад:** 1 мл розчину містить метотрексату 50 мг (у вигляді метотрексату динатрію);

**Показання.**

- Активна форма ревматоїдного артриту у дорослих;
- поліартритна гостра форма ювенільного (ідіопатичного) артриту у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- тяжка форма псоріазу, особливо у вигляді бляшок, у разі неефективності відповідної терапії, наприклад фотолікування, PUVA-терапії і застосування ретиноїдів, а також у разі тяжкої форми псоріазного артриту у дорослих.

**Протипоказання.**

Гіперчутливість до компонентів препарату. Печінкова недостатність; зловживання спиртними напоями; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв); захворювання крові в анамнезі, наприклад, гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія; тяжкі гострі або хронічні інфекції, такі як туберкульоз і ВІЛ, або інші синдроми імунodefіциту; виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника у активній формі. Супутня вакцинація живими вакцинами. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік до 3 років.

**Спосіб застосування та дози.**

Розчин Методжекту для ін'єкцій можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно (для дітей і підлітків застосовують тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції).

Тривалість всього курсу лікування визначає лікар.

При зміні перорального на парентеральне введення може знадобитися зменшення дози внаслідок варіючої біодоступності метотрексату після перорального застосування.

**Дорослі хворі на ревматоїдний артрит.**

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, який вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Залежно від конкретного перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня.

**Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту.**

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижнева доза може бути збільшена до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла/тиждень.

Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту повинні проходити лікування під наглядом лікаря-ревматолога, який має досвід роботи з дітьми та підлітками.

Хворі на псоріаз і псоріазний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, що вводиться підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Дозу слід підвищувати поступово, але не слід перевищувати максимальну тижневу дозу метотрексату 25 мг.

**Побічні реакції.**

Найбільш значущі побічні реакції являють собою пригнічення системи кровотворення і розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати попередньо заповнені шприци в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

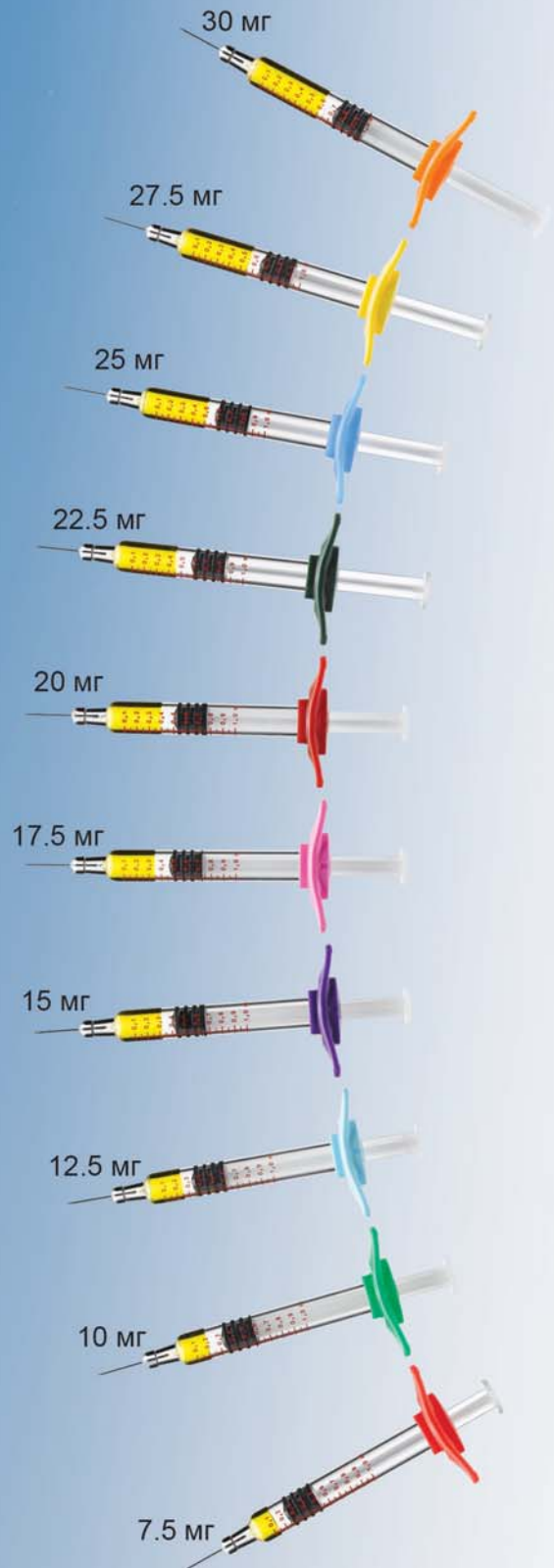
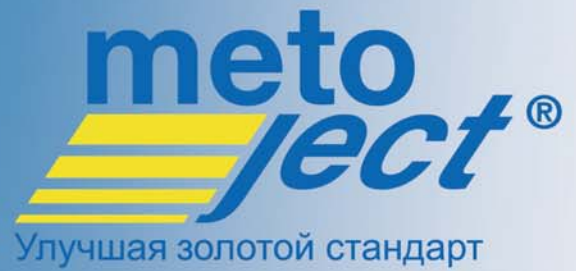
**Упаковка.**

Попередньо заповнені шприци, що містять 0,15 мл (7,5 мг), 0,2 мл (10 мг), 0,3 мл (15 мг), 0,4 мл (20 мг) або 0,5 мл (25 мг) розчину, в упаковках по 1, 4, 6, 12 і 24 шприци із вбудованою голкою (або голкою, що вкладається) для підшкірних ін'єкцій і спиртними прокладками.

На всі фасування нанесено позначки градації.

\* Більш детальна інформація міститься в ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування препарату

Інформація предназначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників



**Медак Україна ТОВ**

«Медак Украина» тел. +38 044 499 37 55 [www.medac.ua](http://www.medac.ua)