

Л.А. Балыкова¹, О.М. Солдатов², Н.В. Щёкина², А.В. Краснопольская¹, А.Н. Оськина¹

¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

² Детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация

Оценка тяжести болезни и подбор адекватной дозы базисной терапии метотрексатом у ребенка с ювенильным полиартритом

Контактная информация:

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва

Адрес: 430032, Республика Мордовия, Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15, тел.: +7 (927) 276-10-64, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Статья поступила: 23.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье дан краткий обзор современных представлений о ведущем месте метотрексата в лечении большинства клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита. Показано, что метотрексат — «золотой стандарт» противоревматической терапии, ключевой болезньюмодифицирующий препарат в педиатрической ревматологии. Сделан акцент на профиль его безопасности и преимущества парентерального способа введения. В статье представлено наблюдение клинического случая использования дозированной формы метотрексата 15 мг/м² в нед для подкожного введения у пациента с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с недостаточной эффективностью и плохой переносимостью пероральной формы препарата. Назначение метотрексата для подкожного введения позволило остановить прогрессирование заболевания, купировать болевой синдром, улучшить функцию пораженных суставов и повысить качество жизни пациента.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, полиартрит, метотрексат.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 103–108)

Лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — хронического воспалительного синовиита, сочетающегося с характерными внесуставными изменениями, приводящего к постепенной деструкции суставов и инвалидизации — по-прежнему представляет достаточно сложную проблему [1]. Этиология болезни остается неизвестной и этиотропная терапия — невозможной, поэтому основу терапевтической стратегии составляют средства патогенетического действия [2]. Их правильный выбор чрезвычайно важен, особенно на ранних стадиях болезни, представляющих «окно терапевтических возможностей», в котором эффективное вмешательство может кардинально улучшить прогноз

заболевания [3, 4]. В то время как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и внутрисуставные глюкокортикостероиды (ГКС) остаются препаратами первой линии в лечении ЮИА, на современном этапе они все больше используются как «мост» к болезньюконтролирующим и болезньюмодифицирующим препаратам или в качестве средств вспомогательной терапии [5].

Наиболее широко применяемым базисным противовоспалительным препаратом в детской ревматологии является метотрексат (МТ) [6]. Для лечения ревматоидного артрита (РА) этот цитостатик впервые был применен более полувека назад, однако, начало «эры» его активного использования приходится на 80-е годы

L.A. Balykova¹, O.M. Soldatov², N.V. Shchyokina², A.V. Krasnopolskaya¹, A.N. Oskina¹

¹ Ogaryov Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

² Republican Pediatric Clinical Hospital No. 2, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Follow-Up of Methotrexate Effectiveness in a Patient with Juvenile Polyarthritis

The article presents a short review of the current notion of the leading role methotrexate in treatment of most clinical variants of juvenile idiopathic arthritis. The authors demonstrate that methotrexate is a “gold standard” of antirheumatic therapy and the key disease-modifying drug of pediatric rheumatology. The emphasis is laid on safety profile and advantages of parenteral administration thereof. The article presents follow-up of a clinical case involving use of dosage form of methotrexate in the dose of 15 mg/m² per week for subcutaneous administration in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis featuring insufficient effectiveness and low tolerance of the oral drug. Prescription of methotrexate for subcutaneous administration helped to terminate progression of the disease and pain syndrome and improve function of the affected joints and the patient’s quality of life.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, polyarthritis, methotrexate.

(Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 103–108)

прошлого века и связано с широким спектром его действия [7, 8], способностью интенсивно накапливаться в пораженной синовиальной ткани, не оказывая токсического действия на клетки здорового суставного хряща [9]. Антипролиферативный эффект высоких и средних доз МТ при ревматоидном артрите базируется на ингибирующем влиянии на дегидрофолатредуктазу с нарушением метаболизма пуринов и пиримидинов и стимуляцией апоптоза активированных Т-клеток [8]. Низкие дозы МТ в результате ингибирования других ферментов вызывают внутриклеточное высвобождение аденозина, связывание которого с рецепторами макрофагов, нейтрофилов, эндотелиоцитов и синовиоцитов приводит к усилению фагоцитоза иммунных комплексов, образованию супероксидных анионов, снижению секреции провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 6, 8 и др.), а также экспрессии Е-селектина, молекул адгезии и коллагеназы, что определяет болезньюмодифицирующий эффект МТ [9, 10].

МТ остается наиболее широко применяемым базисным средством для лечения ЮИА. Специалисты Американского колледжа ревматологов (АКР) рекомендуют его в качестве болезньюмодифицирующего средства первого ряда при всех формах полиартрита, артрите с системным началом без активных системных проявлений и олигоартрите с высокой активностью и/или факторами неблагоприятного прогноза [5]. Около 80% пациентов с ЮИА отвечают на лечение МТ, и только 10–30% пациентов с наиболее тяжелыми, рефрактерными к МТ (и, как правило, другим базисным препаратами) вариантами ЮИА, требуют назначения генно-инженерных препаратов. Но и в этом случае эффект большинства биологических препаратов усиливается при сочетании с МТ [11]. Препарат не показан лишь при изолированном сакроилеите (аксиальной форме спондилоартрита) и артрите с активными системными проявлениями, при которых не только МТ, но и другие болезньюмодифицирующие препараты не дают эффекта [12, 13].

Эффективность МТ при ЮИА была установлена более 20 лет назад в российско-американском исследовании [14], доказавшем, что МТ вызывал более существенное клиническое улучшение у детей с полиартритом (улучшение суставного индекса отмечено у 63% пациентов по сравнению с 32% на фоне плацебо; $p < 0,05$). Другое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование у 88 пациентов с распространяющимся олигоартритом и артритом с системным началом установило значительное клиническое и лабораторное улучшение у пациентов, получавших МТ, по сравнению с больными, лечившимися НПВС и ГКС внутрисуставно [15]. Тем не менее, очевидно, что при высокой активности процесса эффективность МТ уступает генно-инженерным биологическим препаратам и метилпреднизолону [3, 16].

Метотрексат в целом неплохо переносится, но побочные эффекты не редки [17, 18]. Как показано в немецком регистре, нежелательные явления встречаются с частотой 24,7/100 пациенто-лет, хотя серьезные — на порядок реже (0,4/100 пациенто-лет). Наиболее часто регистрируются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз), выраженность которых может быть уменьшена приемом фолиевой кислоты [19].

Одним из возможных путей преодоления побочных эффектов может стать изменение способа введения препарата с перорального на парентеральный. Недавние исследования, продемонстрировавшие отсутствие значимых

различий между двумя путями введения [20, 21], имели определенные ограничения как при отборе пациентов, так и при выборе критериев оценки эффективности лечения.

Другие исследования показали лучшую биодоступность подкожной формы МТ по сравнению с пероральным МТ в высокой дозе у детей и взрослых [22, 23], а также наличие клинического улучшения при переключении с перорального на инъекционный путь введения [24, 25], хотя эскалация парентеральной дозы до 25 мг/м² в нед у детей с ЮИА не давала существенного улучшения по сравнению с дозой 15 мг/м² в нед [26]. Сходные данные в отношении дозы получены Becker и соавт. [27], при этом не проводился анализ зависимости эффективности/токсичности от способа введения МТ.

В целом, согласно консолидированному мнению экспертов-ревматологов 17 стран, средние и высокие дозы МТ (15–20 мг/м² в нед), назначаемые в случае высокой активности ревматоидного артрита, лучше переносятся при подкожном введении [28, 29]. J. Braun и соавт. в классическом 6-месячном мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у взрослых пациентов с ревматоидным артритом убедительно показали, что при высокой активности процесса и необходимости повышения дозы предпочтительно инъекционное введение МТ [30].

Наш опыт также свидетельствует в поддержку этого утверждения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В качестве иллюстрации представляем выписку из истории болезни Романа В., 2008 года рождения, наблюдающегося детским ревматологом с диагнозом «Ювенильный идиопатический артрит, полиартритический вариант, серонегативный, активная фаза, активность II степени, рентгенологическая стадия I–II, функциональный класс (ФК) II. Сопутствующие: Хронический гастродуоденит. Дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу на фоне аномалии желчного пузыря. Реактивный гепатит. Реактивный панкреатит. Лямблиоз. ОУ — смешанный астigmatизм. Аденоиды 1–2-й степени».

Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической герпетической, цитомегаловирусной, микоплазменной инфекции, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3700 г. Закричал сразу, к груди приложен на 1-е сут. Из перенесенных заболеваний — острые респираторные инфекции (ОРИ). Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность не отягощена. Привит по возрасту.

Впервые госпитализирован в кардиоревматологическое отделение Мордовской ДРКБ в июле 2012 г. в возрасте 4 лет с консультативного приема. Болевой синдром и легкое нарушение походки, со слов матери, появились в конце апреля 2012 после перенесенного ОРИ. На момент осмотра в отделении суставной синдром носил распространенный характер. Ребенок самостоятельно не ходил, на ноги не опирался (находился на руках у матери), коленные суставы были отечны, теплые на ощупь (больше справа), пассивные и активные движения в них резко затруднены и болезненны. Беспокоили также боль, отечность и ограничение функции лучезапястных суставов и мелких суставов кистей. Пробу «домик» не выполнял, кисти в кулак не собирал (рис. 1).

При осмотре были выражены симптомы общей интоксикации (бледность, похудание, тени под глазами). Температура тела субфебрильных и нормальных значе-

Рис. 1 (А–В). Поражение мелких суставов кистей рук и лучезапястных суставов в дебюте болезни



ний. Язык обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 110 уд./мин, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Живот при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии и правом подреберье, симптомы раздражения желчного пузыря положительные. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

В лабораторных анализах: эритроциты $4,36 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 112 г/л, тромбоциты 259 тыс., лейкоциты $4,42 \times 10^{12}/л$ (палочкоядерные 4, сегментоядерные 61, эозинофилы 3, лимфоциты 28, моноциты 4%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 11 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 8 мг/л, ревматоидный фактор 5 (N 0–17). Антитела к кардиолипину 23,76 Ед/мл (0–10), двуспиральной ДНК (dsДНК IgG) — 48,81 (N 0–25), односпиральной ДНК (ssДНК IgG) — 29,58 (N 0–25). Аланинаминотрансфераза (АЛТ) 36 Е/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 25 Е/л. Билирубин общий 15,5 мкмоль/л, холестерин 4,75 ммоль/л, триглицериды 1,09 ммоль/л, α -холестерин 1,16, β -холестерин 2,83, коэффициент атерогенности 2,69 (N 0–2,5). Амилаза 232 Е/л (N 0–220). Диастаза мочи — норма. Анализ крови на вирус гепатита: антитела не обнаружены.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки гепатомегалии, перегиба в шейке желчного пузыря. Косвенные признаки гастрита.

Эзофагогастродуоденоскопия: признаки поверхностного гастрита, дуоденита, тест на *Helicobacter pylori* положительный.

Рентгенограмма органов грудной клетки, кистей и коленных суставов — без патологии.

Консультация ЛОР: острый правосторонний гайморит, аденоиды II степени.

В ходе комплексного обследования выставлен диагноз: «Юношеский полиартрит, серонегативный, активность 1–2, рентгенологическая стадия 0, ФК II. Сопутствующий: Дискинезия желчевыводящих путей на фоне перегиба желчного пузыря. Лямблиоз. Хронический гастродуоденит (*H. pylori*-ассоциированный), обострение. Острый гайморит. Аденоиды II степени».

Проведены курс НПВС, местное лечение, внутрисуставное введение ГКС, а также санация очагов инфекции и органов желудочно-кишечного тракта. В результате состояние улучшилось (нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, уменьшилась выраженность болевого синдрома, увеличился объем движений в лучезапястных, коленных суставах и мелких суставах кистей, начал ходить самостоятельно, прихрамывая

на правую ногу). От назначения базисной терапии МТ родители категорически отказались.

После выписки в течение 2,5 мес мальчик продолжал принимать селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (Найз) и выполнял рекомендации гастроэнтеролога, но состояние прогрессивно ухудшалось. Присоединились быстрая утомляемость, слабость, поражение шейного отдела позвоночника (рис. 2); усилились тугоподвижность и припухлость мелких суставов кистей, правого коленного и лучезапястных суставов (больше справа); появилась утренняя скованность продолжительностью до 1 ч. Ребенок госпитализирован в октябре 2012. Лабораторные показатели активности заболевания были незначительно повышены. На рентгенограмме выявлялся околосуставной остеопороз 2–4-й пястной кости обеих кистей. Подключена базисная терапия МТ внутрь в дозе 13,3 мг/м² в нед (7,5 мг/нед) в сочетании с фолиевой кислотой.

На фоне лечения состояние улучшилось: уменьшились слабость, выраженность болевого синдрома; исчезла отечность проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов; увеличился объем движений в правом коленном и лучезапястных суставах (рис. 3). После выписки из стационара ребенок продолжал получать МТ, но ежемесячно пропускал 1–2 приема препарата из-за диспептического синдрома (слабость, тошнота, рвота) и самостоятельно принимал НПВС (диклофенак, индометацин). Наблюдался педиатром по месту жительства, к ревматологу не обращался. В январе 2014 педиатром отмечено ухудшение состояния в виде поражения плечевых суставов, а при контроле уровня трансаминаз выявлено их повышение в 3,5 раза. В феврале ребенок госпитализирован в стационар.

При осмотре в специализированном отделении обратили внимание утреннюю скованность продолжительностью до 40 мин, ограничение подвижности позвоночника в шейном отделе. Коленные суставы умеренно деформи-

Рис. 2 (А–В). Поражение шейного отдела позвоночника

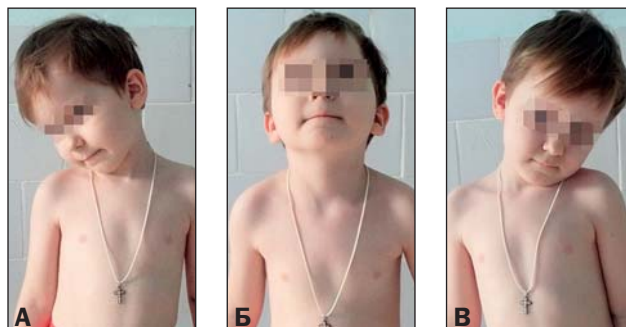


Рис. 3 (А, Б). Улучшение функции мелких суставов кистей рук, лучезапястных, коленных суставов на фоне назначения метотрексата (через 2 мес приема препарата внутрь в дозе 13,3 мг/м² в нед)



Рис. 4 (А–В). Поражение левого плечевого и тазобедренного суставов на фоне недостаточной эффективности метотрексата

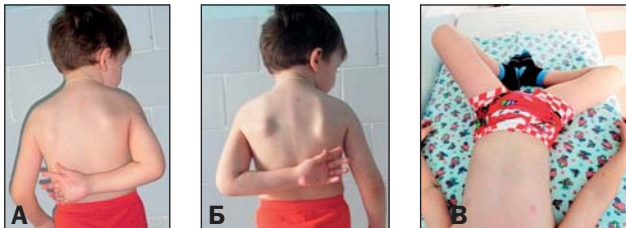
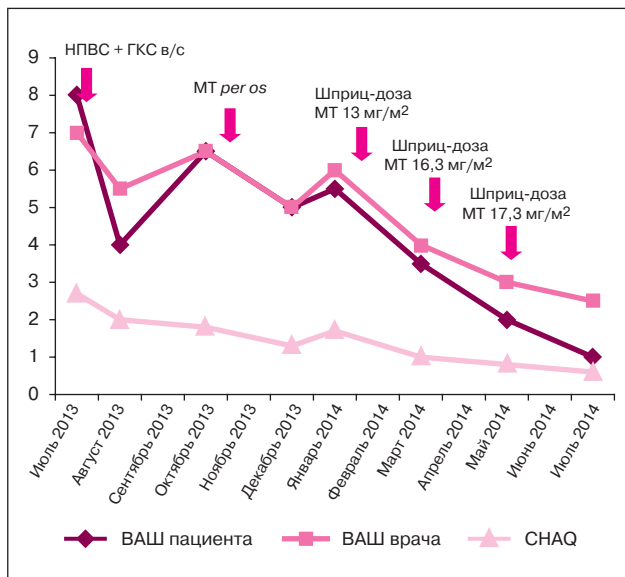


Рис. 5. Динамика общего состояния и качества жизни пациента на фоне терапии метотрексатом (МТ)



Примечание. ВАСШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ — опросный лист состояния здоровья при ЮИА.

Рис. 6 (А, Б). Улучшение функции лучезапястных суставов в ходе лечения адекватной дозой метотрексата



рованы за счет пролиферативных изменений, пассивные и активные движения безболезненны, сгибание ограничено на 20° слева. Суставы кистей внешне не изменены, при движениях отмечались умеренная болезненность и ограничение функции пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов 2–4-го пальцев обеих кистей (пальцы в кулак собирал не полностью, пробу «замок» выполнял плохо). Лучезапястные суставы внешне не изменены, сгибание и разгибание болезненные, ограничены на 10–15°. Плечевые суставы болезненные при пальпации, объем движений в них ограничен (больше слева). Активные и пассивные движения в тазобедренных суставах — безболезненные, сгибание/разгибание — в полном объеме; отмечалось некоторое (на 10° слева) ограничение отведения (рис. 4). Голеностопные суставы слегка отечны, движения в них болезненные.

Результаты проведенного обследования продемонстрировали следующее.

Клинический анализ крови: эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 123 г/л, тромбоциты 331 тыс., лейкоциты $4,0 \times 10^9/л$ (палочкоядерные 1, сегментоядерные 63, эозинофилы 2, лимфоциты 32, моноциты 2%), СОЭ 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови: СРБ 0,1 мг/л, АЛТ 97 Е/л (N 0–42), АСТ 55 Е/л (N 0–36), билирубин общий 12,5 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, триглицериды 1,17 ммоль/л, α -холестерин 1,14, β -холестерин 2,79, коэффициент атерогенности 2,59 (N 0–2,5).

Окулист: OU — смешанный астигматизм. Острый мейбомит левого глаза.

На рентгенограмме обеих кистей выявлялись участки кистовидных просветлений в костной структуре эпифизов основных фаланг 1–4-го пальцев. Локальный костный возраст — 6,5–7 лет. Суставные щели в голеностопных суставах не изменены. Отмечалось повышение рентгенологической прозрачности костей предплюсны и головок плюсневых костей обеих стоп.

Проведена дезинтоксикационная, гепатопротекторная и симптоматическая терапия. В плане коррекции базисной терапии ребенок переведен на подкожное введение метотрексата (с использованием предзаполненного шприца Методжект, Medac GmbH, Германия) в дозе 16 мг/м² в нед (10 мг/нед) в комбинации с фолиевой кислотой.

Парентеральное введение метотрексата родители не пропускали, НПВС ребенок не принимал (при болевом синдроме использовал НПВС местно). Через 3 мес состояние пациента улучшилось. Параметры физического развития соответствовали возрасту. Объективно сохранялись небольшое ограничение подвижности (на 10–15°) в левом коленном и плечевом суставах, а также умеренное нарушение функции лучезапястных суставов и мелких суставов кистей. Лабораторные показатели активности, уровень трансаминаз были в пределах нормы. На рентгенограмме тазобедренных суставов патологии не выявлено. Доза метотрексата была увеличена до 17,4 мг/м² в нед (12,5 мг/нед в 2 приема).

На контрольном визите через 3 мес жалоб ребенок не предъявлял. В общем состоянии (по мнению врача и родителей пациента) отмечалась значительная положительная динамика (рис. 5). Длительность утренней скованности составляла около 10 мин. Суставы внешне были не изменены, объем активных и пассивных движений не ограничен, за исключением лучезапястных и левого плечевого суставов (рис. 6). Переносимость метотрексата была хорошая. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Методжект®

метотрексат в предварительно заполненных шприцах

Объём меньше

Удобство больше

Эффективность неизменна



Методжект® 50 мг/мл

- Увеличилась только концентрация препарата в 1 мл раствора
- Объем вводимого препарата уменьшился в 5 раз!
- Доступны новые дозировки: 12,5 мг; 17,5 мг; 22,5 мг; 27,5 мг и 30 мг
- Интегрированная игла для подкожного введения

Улучшая золотой стандарт

TIRU PHARM

medac
autoimmune

Эксклюзивный представитель medac GmbH (Германия) в России

121087, г. Москва, ул. Баркляя, д. 6, стр. 5, офис 417

Тел./факс: +7 (495) 269-68-94

www.tirupharm.ru

Подробная информация о препарате Методжект размещена на сайтах www.metoject.ru, www.методжект.рф

Данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность метотрексата для подкожного введения при полиартикулярном варианте ЮИА. Прогрессирующее течение заболевания, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта и недостаточная эффективность традиционных доз метотрексата (10–15 мг/м² в нед) для перорального приема обусловили необходимость перевода пациента на инъекционный способ введения препарата с использованием предзаполненных шприцев. Смена

способа введения позволила повысить приверженность пациента к лечению, остановить прогрессирование болезни, минимизировав проявления суставного синдрома и существенно улучшив качество жизни ребенка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vidqvist K. L., Malin M., Varjolahti-Lehtinen T., Korpela M. M. Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov; 52 (11): 1999–2003.
- Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012; 70 (3): 152–166.
- Tynjala P., Vahasalo P., Tarkkiainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep; 70 (9): 1605–1612.
- Harris J. G., Kessler E. A., Verbsky J. W. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Aug; 13 (4): 337–346.
- Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G., Tolleson-Rinehart S., Cron R. Q., DeWitt E. M., Ilowite N. T., Kimura Y., Laxer R. M., Lovell D. J. 2011 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 Res (Hoboken)*. 2011; 12 (4): 465–482.
- Holzinger D., Frosch M., Foll D. Methotrexate in the therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*. 2010 Aug; 69 (6): 496–504.
- Lopez-Olivo M. A., Siddhanamatha H. R., Shea B., Tugwell P., Wells G. A., Suarez-Almazor M. E. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10; 6: CD000957.
- Насонов Е. Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. *М*. 2005. С. 16–28.
- Niedel J., Sova L., Schroers B. Effect of methotrexate on normal articular cartilage in vitro and in vivo. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57: 414–421.
- Cronstein N. B., Levine R. E., Philips M. R. et al. Neutrophil adherence to endothelium is enhanced via adenosine A1 receptors and inhibited via adenosine A2 receptors. *J Immunol*. 1992; 148: 2201–2206.
- Beukelman T., Ringold S., Davis T. E., DeWitt E. M., Pelajo C. F., Weiss P. F., Kimura Y. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*. 2012; 12 (9): 1867–1874.
- van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. P., Dougados M., Burgos-Vargas R., Landewe R., Rudwaleit M., Braun J. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 12 (6): 905–908.
- Ramanathan A., Srinivasulu H., Colbert R. A. Update on juvenile spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 12 (4): 767–788.
- Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C. W., Newman A. J., Cassidy J. T., Zemel L. S. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA–USSR. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*. 1992; 12 (16): 1043–1049.
- Woo P., Southwood T. R., Prieur A. M., Dore C. J., Grainger J., David J. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 1849–1857.
- Riddle R., Ryser C. N., Morton A. A., Sampson J. D., Browne R. H., Punaro M. G. et al. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol*. 2006; 31: 262–271.
- Schmeling H., Foeldvari I., Horneff G. A39: efficacy and safety of methotrexate in oligo-articular persistent juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar; 66 (Suppl. 11): S59.
- Salliot C., van der Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1100–1104.
- Shea B., Swinden M. V., Ghogomu E. T., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T., Bombardier C., Wells G. A., Tugwell P. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jun; 41 (6): 1049–1060.
- Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 12 (9): 1349–1356.
- Bechard M., Lemieux J., Roth J., Duffy K. W., Duffy C. M., Aglipay M., Barrowman N., Jurencak R. A64: patient-reported side effects with weekly injections of methotrexate in tertiary care rheumatology clinic. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar; 66 (Suppl. 11): S94.
- Tukova J., Chladek J., Nemcova D., Chladkova J., Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 12 (6): 1047–1053.
- Hoekstra M., Haagsma C., Neef C. et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum*. 2004; 31: 645–648.
- Linde L., Hetland M. L., Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheum*. 2006; 35: 102–106.
- Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D. A., Tucker L. B., Petty R. E., Malleon P. N. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol*. 2004; 12 (1): 179–182.
- Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V., Wulffraat N., de Oliveira S. K., Falcini F., Dolezalova P., Alessio M., Burgos-Vargas R., Corona F., Vesely R., Foster H., Davidson J., Zulian F., Asplin L., Baildam E., Consuegra J. G., Ozdogan H., Saurenmann R., Joos R., Pistorio A., Woo P., Martini A. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an inter-mediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 12 (7): 2191–2201.
- Becker M. L., Rose C. D., Cron R. Q., Sherry D. D., Bilker W. B., Lautenbach E. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens. *J Rheumatol*. 2010; 12 (4): 870–875.
- Niehues T., Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2006; 8 (6): 347–356.
- Visser K., Katchamart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1086–1093.
- Braun J., Kaestner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 73–81.