

Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненко, А.Ю. Спиваковская, О.В. Скупова, Ю.К. Герасименко, Т.Г. Сухова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Российская Федерация

# Возможности парентерального применения метотрексата в лечении ювенильного идиопатического артрита

## Контактная информация:

Спиваковский Юрий Маркович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 39-08-02, e-mail: spivakovski65@mail.ru

Статья поступила: 19.12.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

В статье представлен случай применения метотрексата для подкожного введения в расчетной дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю у ребенка с ювенильным идиопатическим артритом. При переключении на парентеральный путь введения метотрексат обеспечил развитие ремиссии суставного синдрома, нормализацию лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов. Через 6 мес констатирована стадия неактивной болезни, через 12 мес — ремиссия.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, подкожное введение.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 85–88)

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это большая гетерогенная группа воспалительных заболеваний суставов, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет. Эта группа объединяет различные варианты течения по патогенезу, иммуногенетическому происхождению и прогнозу, является схожей, в первую очередь по главному признаку — неуклонно прогрессирующему поражению суставов с высоким риском последующей инвалидизации ребенка [1]. ЮИА — одно из самых распространенных ревматических заболеваний в детском возрасте [2].

Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Союзом педиатров России и полностью сочетающимся с программными документами по ЮИА, принятыми в других странах, под ювенильным артритом следует понимать артрит неустановленной причины длительно-

стью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов [3].

Сложный патогенез заболевания, затрагивающий самые различные звенья иммунитета, приводит к формированию хронического воспаления синовиальной оболочки суставов, а также к ряду внесуставных изменений [4, 5]. Данные изменения, в свою очередь, являются причиной тяжелых нарушений здоровья, что отражается на качестве жизни, социальной адаптации этих детей в обществе, может приводить к инвалидизации, а иногда и к развитию угрожающих для жизни состояний [6]. При формировании программы эффективной патогенетической терапии ЮИА особое значение придать адекватному выбору препаратов, в особенности на ранних стадиях заболевания. Согласно рекомендациям по лечению ЮИА, препаратом первого выбора является метотрексат (МТ) [3, 7].

Yu.M. Spivakovsky, Yu.V. Chernenkov, A.Yu. Spivakovskaya, O.V. Skupova, Yu.K. Gerasimenko, T.G. Sukhova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

## Possible Parenteral Methotrexate Application in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes a case of using methotrexate for subcutaneous injection in a rated dose of 12.5 mg / m<sup>2</sup> of body surface per week when treating a child with juvenile idiopathic arthritis. When switching to the parenteral route of administration, methotrexate ensured the development of joint syndrome remission, normalization of laboratory indices of disease activity, and improvement of joint functions. After 6 months the inactive disease stage was detected, and after 12 months — remission.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, subcutaneous injection.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 85–88)

В качестве иллюстрации эффективного применения метотрексата у детей с ЮИА без системных проявлений представим собственное клиническое наблюдение.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная И., возраст 9 лет, жительница одного из удаленных районов Саратовской обл., наблюдается в педиатрическом отделении клиники госпитальной педиатрии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского с мая 2012 г. Девочка родилась от 2-й беременности, 2-х срочных физиологических родов. Мать и отец ребенка профессиональных вредностей не имели. Масса ребенка при рождении составила 3400 г, длина тела — 53 см. С рождения девочка находилась на естественном вскармливании до возраста 3 мес, затем вскармливание было смешанным. Физическое и психомоторное развитие ребенка на первом году жизни соответствовали возрасту. Профилактические прививки сделаны в родильном доме, далее до 6 лет вакцинация осуществлялась по календарю. Перенесенные болезни: редкие острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез пациентки по ревматическим и другим иммунопатологическим заболеваниям не отягощен.

Девочка заболела в апреле 2012 г. в возрасте 7,5 лет, когда без видимой причины появились припухлость, боль и ограничение движений в левом голеностопном суставе, умеренное нарушение походки. В течение первых 2 нед родители отметили появление аналогичных изменений в правом локтевом суставе. Девочка амбулаторно по месту жительства получала нестероидный противовоспалительный препарат (диклофенак натрия) и десенсибилизирующую терапию (мебгидролин). В связи с отсутствием положительного эффекта ребенок направлен в областной центр для стационарного наблюдения и лечения.

Больная поступила в отделение в конце мая 2012 г. При первичном осмотре обращало на себя внимание вовлечение в патологический процесс голеностопных,

правого локтевого и левого тазобедренного суставов. При этом отмечались выраженная болезненность при активных и пассивных движениях, отечность суставов, местная гипертермия, нарушение походки, утренняя скованность до 1,5–2 ч.

При лабораторном обследовании выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч (норма до 10 мм/ч) и сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) — до 34 мг/л (норма до 5 мг/л). По результатам комплексного обследования (лабораторные тесты, инструментальное обследование, консультации специалистов) с учетом критериев постановки диагноза и дефиниций исключения девочке был установлен диагноз ЮИА. С учетом установленного диагноза пациентке назначили МТ из расчета 12,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед подкожно.

После выписки и отъезда по месту жительства в силу ряда обстоятельств, в т.ч. экономического характера, ребенок получал препарат в таблетированной форме.

Через 2 мес состояние ребенка несколько улучшилось. При осмотре через 2 мес было отмечено, что суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита, снизились лабораторные показатели активности болезни: СОЭ — до 10 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ — до 18 мг/л. Показатель индекса ШНАQ снизился незначительно — с 0,6 до 0,5 баллов. Несмотря на некоторое улучшение состояния, сохранялись утренняя скованность, активное воспаление в суставах, плохое общее самочувствие. Учитывая недостаточный эффект метотрексата в таблетированной форме, было решено сохранить расчетную дозу, но произвести переключение на препарат для подкожного применения в предзаполненных шприцах.

При последующем ежемесячном наблюдении в состоянии ребенка была отмечена существенная положительная динамика (табл.). К 3-му мес с момента начала лечения МТ для парентерального введения у ребенка значительно уменьшились воспалительные изменения в суставах, купировался болевой синдром при актив-

**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациентки И. на фоне проводимого лечения

| Показатели                                       | До начала лечения метотрексатом в дозе 12,5 мг/м <sup>2</sup> перорально | К моменту начала лечения метотрексатом в дозе 12,5 мг/м <sup>2</sup> парентерально | Через 1,5 мес с момента начала лечения метотрексатом в дозе 12,5 мг/м <sup>2</sup> парентерально | Через 6 мес с момента начала лечения | Через 12 мес с момента начала лечения |
|--|--|--|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Длительность утренней скованности, мин           | 90–120   | 90–120   | 40–60  | Отсутствует                          | Отсутствует                           |
| Число суставов с активным артритом               | 4  | 4  | 2  | Нет                                  | Нет                                   |
| Число суставов с ограничением функции            | 2  | 2  | 1  | Нет                                  | Нет                                   |
| Субъективная оценка боли пациентом по ВАШ, баллы | 80   | 75   | 35   | 5                                    | 0                                     |
| СОЭ, мм/ч  | 35   | 20   | 13   | 9                                    | 7                                     |
| С-реактивный белок, мг/л (норма до 5 мг/л)       | 34   | 18   | 4,0  | 0,3                                  | 0,3                                   |
| Фаза неактивной болезни                          | -  | -  | -  | Да                                   | -                                     |
| Ремиссия болезни                                 | -  | -  | -  | -                                    | Да                                    |
| Улучшение по критериям АКР <sub>педи.</sub> %    | -  | -  | 30   | 90                                   | 100                                   |

ных и пассивных движениях, продолжительность утренней скованности сократилась до 40–60 мин. К 6 мес наблюдения зарегистрировано стабильное улучшение — исчезла утренняя скованность, купировался суставной синдром, нормализовались лабораторные показатели активности: сывороточный уровень СРБ составил 0,3 мг/л, СОЭ — 9 мм/ч. Была зафиксирована фаза неактивной болезни, при этом улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>) составило 90%. Через 1 год зафиксирована ремиссия заболевания, что соответствовало 100% улучшению по критериям АКР<sub>педи</sub>. До настоящего времени ребенок продолжает получать МТ для подкожного введения в дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup> в нед, ремиссия заболевания сохраняется. За истекший период значимых нежелательных явлений на фоне применения препарата зарегистрировано не было.

### ОБСУЖДЕНИЕ

История применения МТ в педиатрической практике ведет свой отсчет с середины XX в., когда этот препарат стали применять в детской онкогематологии [8].

При ревматических болезнях МТ начали применять с середины 80-х гг. прошлого столетия [8, 9]. С 1986 г. МТ занял свое особое место как препарат первого выбора для лечения ювенильного артрита, что позволило говорить о начале «эры метотрексата» в педиатрической ревматологии [10, 11].

В рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) и проектах национальных рекомендаций по лечению ревматоидного артрита взрослых МТ определяется как препарат первой линии с доказанной эффективностью и безопасностью (уровень доказательности А). Доказано, что у пациентов, которым впервые было начато лечение МТ, соотношение эффективность/безопасность/стоимость определено в пользу применения монотерапии МТ [12–14]. Эти данные можно полностью экстраполировать на пациентов с ЮИА [15–17]. Положение об особой роли МТ в терапии ревматоидного артрита взрослых и лечения ЮИА базируется на результатах изучения механизмов, определяющих широкий спектр клинических эффектов действия этого препарата [8, 18].

МТ — препарат из группы антиметаболитов, имеющих сходство по своей структуре с фолиевой кислотой, которая в организме расщепляется ферментом дигидрофолатредуктазой, а ее активные производные — дигидрофолиевая и тетрагидрофолиевая кислота — принимают участие в процессах синтеза ДНК. МТ интенсивно накапливается в синовиальной ткани, при этом не оказывая токсического действия на клетки суставного хряща. МТ подавляет выработку трансметилированных токсических метаболитических продуктов, накапливающихся в тканях при хроническом воспалении, угнетает внутриклеточный глутатион, тем самым снижая численность и функциональную активность макрофагов в очаге воспаления. Предполагают разные механизмы действия низких доз метотрексата, включая ингибицию пролиферации Т-клеток в результате влияния препарата на метаболизм пурина и пиримидина; ингибицию трансметилирования, требующуюся для предупреждения Т-клеточной цитотоксичности; усиление выработки эндогенных противовоспалительных медиаторов аденозина [8]. Имеются данные о том, что и в низких дозах МТ оказывает антипролиферативный

эффект, поскольку повышает экстрацеллюлярный уровень аденозина, снижает секрецию ФНО  $\alpha$ , интерферона, ИЛ 6, что определяет болезньюмодифицирующий эффект этого препарата [5, 19, 20]. После перорального приема низких доз МТ (7,5–15 мг/м<sup>2</sup>) абсорбция препарата у детей колеблется в диапазоне 23–95% от полнотой принятой дозы и индивидуальна для каждого ребенка [8–11].

Фармакокинетика МТ хорошо изучена, его концентрация в сыворотке крови и синовиальной жидкости сопоставима. Биозэквивалентность высоких доз МТ при пероральном приеме у взрослых варьирует, отличаясь на 2/3 от таковой при подкожном и внутримышечном способе введения [21].

Препарат изначально выпускался в различных фармакологических формах — таблетках, растворе для парентерального введения и предзаполненных шприцах [22].

При пероральном приеме биодоступность МТ снижается, поэтому в дозах 10–15 мг/м<sup>2</sup> в нед рекомендуется перевод на парентеральное введение [23, 24].

Представленный клинический случай является иллюстрацией успешного применения МТ для лечения ЮИА без системных проявлений и повышения его эффективности при переключении на другой путь введения препарата (подкожное введение). Лечение больной МТ при подкожном введении в расчетной дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед позволило не только купировать воспалительные изменения в суставах, но и восстановить функциональную активность пациентки.

Представленный клинический случай ЮИА свидетельствует о недостаточной эффективности МТ в таблетированной форме. Это согласуется с данными литературы, указывающими на значительно более высокую биодоступность МТ в дозах более 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела при подкожном введении по сравнению с пероральным приемом [11, 25]. Некоторые авторы указывают на то, что более чем у 70% пациентов с ЮИА при переводе на парентеральный путь введения МТ состояние улучшается [26].

Показана важность первичной постановки диагноза и своевременного проведения терапии, адекватной тяжести течения основного заболевания, а также риск ухудшения состояния больного при необоснованном переводе с парентерального на энтеральный прием МТ. По результатам анализа терапевтической эффективности применения МТ для подкожного введения в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> в нед установлена положительная динамика состояния больной с 3-го мес наблюдения. Дальнейшее применение МТ индуцировало стойкую ремиссию заболевания к 12-му мес наблюдения.

Применение парентеральной формы МТ у большинства детей с ЮИА без системных проявлений позволяет достичь стойкого положительного клинического эффекта. В конечном итоге это определяет значительный положительный прямой и опосредованный фармакоэкономический эффект [22, 26]. Представленный клинический пример применения парентеральной формы МТ у ребенка в возрасте 9 лет послужил дополнительным обоснованием того, что в рамках государственных тендерных закупок для обеспечения детей с ЮИА по федеральной и региональной льготе в Саратовской обл. региональное Министерство здравоохранения в течение последних 2 лет в качестве препарата выбора приобретает именно МТ для подкожного введения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения больной И. позволяют обоснованно сделать вывод о том, что назначение метотрексата при условии адекватного подбора дозы, а также свое-

временного и правильного выбора формы его введения индуцирует стойкую ремиссию болезни и предотвращает последующую инвалидизацию детей с ювенильным идиопатическим артритом.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования, написании рукописи и несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Авторы не получали гонорар за публикации или гранты по теме исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Изд. 2-е, испр.-е и доп. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 752 с.
2. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edn. J. Cassidy, R. Petty, R. Laxer, C. Lindsley (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
3. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Бзарова Т.М., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В. Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. М.: ПедиатрЪ. 2013. 120 с.
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф., Скударнов Е.В., Шахбазян И.В. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Практическое руководство по детским болезням. Под общ. ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцев. Том III: Кардиология и ревматология детского возраста. Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. М.: МЕДПРАКТИКА-М. 2009. С. 580–681.
5. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 368 с.
6. Малиевский В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2006. 38 с.
7. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 37–56.
8. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис. 2005. 200 с.
9. De Witt E., Sherry D., Cron R. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist 1. Therapy and dosing for pediatric rheumatic disorders. J. Clin. Rheumatol. 2005; 11: 21–33.
10. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (3): 31–39.
11. Балабанова Р.М. Значение метотрексата для лечения ревматоидного артрита в эру биологических препаратов. Consilium medicum. 2010; 12 (3): 3–7.
12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации по лечению ревматоидного артрита. 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (6): 609–622.
13. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилиев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (5): 477–494.
14. Smolen J.S., Lamdew R., Breedveld F.C., Buch M., Burmester G., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C., Gossec L., Nam J., Ramiro S., Winthrop K., de Wit M., Aletaha D., Betteridge N., Bijlsma J.W., Boers M., Buttgerit F., Combe B., Cutolo M., Damjanov N., Hazes J.M., Kouloumas M., Kvien T.K., Mariette X., Pavelka K., van Riel P.L., Rubbert-Roth A., Scholte-Voshaar M., Scott D.L., Sokka-Isler T., Wong J.B., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 update. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73 (3): 492–509.
15. Родионовская С.Р. Роль и место метотрексата в терапии ювенильного хронического артрита. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2003. 31 с.
16. Niehues T., Lankisch P. Recommendations for the Use of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatric Drugs. 2006; 347–356.
17. Beukelman T., Patkar N., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilovite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.G., Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. 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. 2011; 63: 465–482.
18. Рохлина Ф.В., Новик Г.А. «Золотой стандарт» в терапии ювенильного идиопатического артрита. Лечащий врач. 2013; 4: 22–26.
19. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. Rheum Dis Clin. North. Am. 1997; 23: 739–55.
20. Cutolom M., Straub R.H. Antiinflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2001; 60: 729–735.
21. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C., Proost J., Knuif A., van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2004; 31 (4): 645–648.
22. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н., Тайбулатов Н.И. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 38–46.
23. 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; 27 (6): 1047–1053.
24. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum. 2004; 50: 2191–2201.
25. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A., Tucker L.B., Petty R.E., Malleson P.N. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. J. Rheumatol. 2004; 31 (1): 179–182.
26. Hamilton R.A., Kremer J.M. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. Brit. J. Rheum. 1997; 36: 86–90.