

С.Р. Родионовская, И.П. Никишина

Институт ревматологии РАМН, Москва

«Эра метотрексата» в детской ревматологии

В СТАТЬЕ ПРИВЕДЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ СПОСОБАМ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА, КАК ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ. ОПИСАН СПЕКТР ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, ДАНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИХ МОНИТОРИРОВАНИЮ И ПРЕОДОЛЕНИЮ. ПОДЧЕРКИВАЕТСЯ ЗНАЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И НЕПРЕРЫВНОСТИ ТЕРАПИИ, ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ БОЛЕЗНЬ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МЕТОТРЕКСАТ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Родионовская Светлана Рафаиловна,
кандидат медицинских наук,
врач детского отделения
с консультативной
поликлиникой и реабилитационной
группой Института ревматологии РАМН
Адрес: 115522, Москва,
Каширское шоссе, д. 34 а,
тел. (495) 114-44-64
Статья поступила 18.10.2005 г.,
принята к печати 15.03.2006 г.

Проблема поиска эффективных средств лечения ревматических заболеваний у детей — одна из приоритетных задач современной медицины. Безусловным достижением фармакотерапии последних лет является смещение акцентов с симптоматических антиревматических средств (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК)) на лекарственные средства иммуномодулирующего действия, так называемые, базисные противовоспалительные препараты. Среди базисных противовоспалительных препаратов, использующихся в лечении ревматических заболеваний у детей, метотрексат является наиболее часто назначаемым препаратом, по праву заслужившим название «золотого стандарта» базисной терапии.

Метотрексат был применён впервые в 1948 г. для лечения острого лейкоза у детей [1]. Активное внедрение метотрексата в ревматологическую практику началось с 80-х годов. В последние годы этот препарат всё активнее используют не только при ревматоидном артрите, но и для лечения достаточно широкого круга ревматических заболеваний как у взрослых, так и у детей: анкилозирующего спондилоартрита и родственных ему болезней круга серонегативных спондилоартритов, псориатического артрита, полимиозита/дерматомиозита, системной красной волчанки, системных васкулитов (особенно артериита Такаясу, гранулёматоза Вегенера и тяжёлых вариантов пурпуры Шенлейна–Геноха), системной и ограниченной склеродермии, а также других иммуновоспалительных заболеваний (бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз) [1–6].

История применения метотрексата в педиатрической ревматологии ведёт свой отсчёт с 1986 г., когда ученые из Германии Н. Truckenbrodt и R. Hafner опубликовали результаты наблюдений за 19 пациентами с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) [8]. У 12 (63%) пациентов было констатировано значительное улучшение состояния, на основании чего авторами была определена роль метотрексата как наиболее перспективного лекарственного средства.

Широкое применение метотрексата в клинической практике для лечения ревматических заболеваний у детей, особенно ювенильных артритов, позволило

S.R. Rodionovskaya, I.P. Nikishina

Rheumatology Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

«Methotrexate era» in children rheumatology

THIS ARTICLE SITES MODERN PRINCIPLES AND THEORETICAL SUBSTANTIATION OF PHARMACOTHERAPY BY METHOTREXATE IN PATIENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS. PARTICULAR EMPHASIS HAS BEEN PLACED ON PARENTERAL METHODS OF DRUG INTRODUCTION, AS THE POSSIBILITY OF THERAPY EFFECTIVENESS INCREASE. A VARIETY OF ADVERSE REACTIONS IS OUTLINED, RECOMMENDATIONS ON THEIR MONITORING AND OVERCOMING ARE MADE. THE IMPORTANCE OF DURATION AND CONTINUITY OF THERAPY IS EMPHASIZED FOR THE REALIZATION OF DISEASE-MODIFYING INFLUENCE ON CLINICAL COURSE. ALGORITHMS OF METHOTREXATE USE IN VARIOUS VARIANTS OF JUVENILE ARTHRITIS ARE PRESENTED.

KEY WORDS: METHOTREXATE, JUVENILE ARTHRITIS, TREATMENT, CHILDREN.

взглянуть более оптимистично на прогноз этой серьёзной патологии, а последние 15–20 лет в развитии педиатрической ревматологии по образному выражению известного американского детского ревматолога Д. Лоуэлла фактически стали «Эрой метотрексата».

МЕТОТРЕКСАТ В ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

В настоящее время метотрексат является основным базисным препаратом для лечения заболеваний, известных под термином ювенильный ревматоидный/хронический/идиопатический артрит или групповым названием «Ювенильные артриты» (согласно МКБ-10). Высокая распространённость ювенильных артритов позволила выполнить большое количество научных исследований в разных странах мира, составивших серьёзную доказательную базу эффективности препарата (табл. 1) [4, 5, 7, 8–18].

Первым из масштабных контролируемых исследований метотрексата при ювенильных артритах было многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное 6-месячное исследование [11]. Согласно общей финальной оценке результатов, комбинация еженедельного таблетированного метотрексата в дозе 10 мг/м² в нед + НПВП оказалась эффективной у 71% пациентов с ЮРА, по сравнению с 41% в группе плацебо + НПВП. Было отмечено, что вариант начала болезни не оказывал влияния на эффективность метотрексата.

Полученные результаты данного испытания были использованы при метаанализе по сравнительной эффективности и безопасности плацебо-контролируемых исследований Д-пенициллина, плаквенила, ауринофина, метотрексата в дозе 10 мг/м² в нед и метотрексата в дозе 5 мг/м² в нед. Значительное улучшение всех исследуемых показателей было отмечено в группе пациентов, получавших метотрексат в дозе 10 мг/м² в нед [12].

На сегодняшний день повсеместно в мире метотрексат является самым часто назначаемым базисным противовоспалительным препаратом для лечения ювенильных артритов. В США метотрексат используется у 39% больных ЮРА, в т.ч. у 60% при полиартикулярной форме, что даёт основание говорить о нём, как о препарате выбора [18]. В Канаде метотрексат находится на первом месте среди базисных препаратов для полиартикулярной и системной форм, а среди всех медикаментозных методов лечения занимает третье место после НПВП и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов [14]. В детской клинике Института ревматологии РАМН метотрексат используется 10 лет. На основании анализа 4500 историй болезни пациентов с ювенильными артритами было установлено, что метотрексат назначался в несколько раз чаще других базисных средств (рис. 1). При суставных вариантах ювенильного хронического артрита его получали 82% пациентов, при системном — 70% больных.

Рис. 1. Сравнительная частота назначения различных иммуносупрессивных препаратов при ювенильном хроническом артрите в детском отделении Института ревматологии РАМН в 1991–2005 гг.

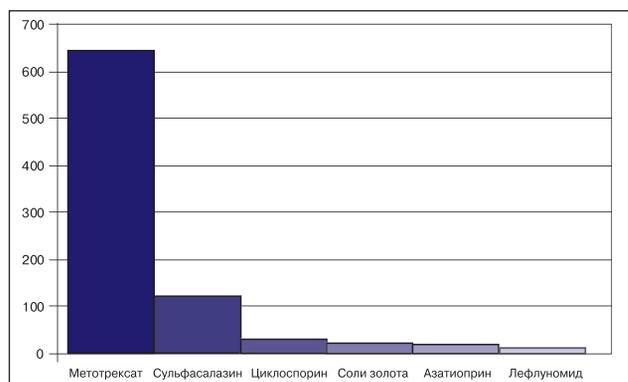


Таблица 1. Эффективность терапии метотрексатом по данным различных авторов

Исследование	Число пациентов	Доза метотрексата мг/м ² в нед	Эффективность, %	Ремиссия, %
Truckenbrodt H., 1986 [8]	19	10	63	Не достигли
Speckmaier M., 1989 [20]	12	10	33	Не достигли
Wallace C.A., 1989 [21]	23	10	91	8
Rose C.D., 1991 [22]	29	7,1	52	6,9
Halle F., 1991 [23]	30	16	66	Не достигли
Wallace C.A., 1992 [24]	13	30	100	31
Giannini E.H., 1993 [19]	38	10	71	Не достигли
Wallace C.A., 1993 [25]	49	15	Не достигли	45
Harel L., 1993 [26]	23	7,5–10	74	Не достигли
Ravelli A., 1994 [27]	19	9,3	63	Не достигли
Ravelli A., 1995 [28]	30	7,1– 10,7	Не достигли	56
Reiff A., 1995 [29]	21	25	33	5
Huang J.L., 1996 [16]	26	10–15	73	39
Kiss MHB., 1996 [30]	49	10–25	86	Не достигли
Brik .R., 1997 [31]	17	10–15	82	59
Ravelli A., 1998 [32]	257	10	61	Не достигли
Lin Y.H., 2000 [53]	52	5–20	69	48
Ruperto N., 2004 [34]	595	8–12,5	72	Не анализировался

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕТОТРЕКСАТА

Метотрексат относится к группе антиметаболитов. По структуре метотрексат сходен с фолиевой (птероглутаминовой) кислотой, которая в организме расщепляется ферментом дигидрофолат редуктазой (ДФР), а её активные производные дигидрофолиевая и тетрагидрофолиевая кислоты принимают участие в процессах синтеза ДНК. В низких дозах, наиболее часто используемых в ревматологической практике, механизм действия метотрексата связан с процессами полиглутаминирования и образования метаболитов, ингибирующих «дистальные» фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР), трансамилазу, а возможно, и трифункциональные ферменты [1]. За последние годы появились данные о том, что терапевтический эффект метотрексата может быть связан с собственным противовоспалительным действием. В.N. Cronstein продемонстрировал, что на фоне лечения низкими дозами метотрексата (5–30 мг/м² в нед), происходит повышенное высвобождение аденозина, который благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами А2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказать существенное противовоспалительное действие [35]. Данные, касающиеся влияния препарата на синтез иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов, позволяют предполагать, что на фоне терапии низкими дозами метотрексата наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ 2, интерферон- γ) на Th2-тип (ИЛ 10), что позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата [1]. После перорального приёма низких доз (7,5–15 мг/м²) абсорбция метотрексата у детей колеблется в диапазоне 23–95% от полностью принятой дозы и индивидуальна для каждого ребёнка. В исследованиях L.L. Duruis показано, что для детей предпочтительнее приём препарата натощак [36].

Клиренс метотрексата осуществляется в основном за счёт экскреции почками; 80–90% экскретируются в неизменном виде в течение 24 ч. Основным механизмом экскреции является гломерулярная фильтрация [38]. Незначительное количество экскретируется с желчью и в связи с этим может реабсорбироваться. Клиренс метотрексата может быть снижен при любом состоянии или медикаментозном воздействии, которые сопровождаются уменьшением скорости гломерулярной фильтрации или снижением проксимальной тубулярной секреции. Препараты, которые влияют на связывающую способность белков плазмы или замедляют абсорбцию на фоне приёма пищи могут нарушать клиренс метотрексата [5]. Метотрексат и его активный метаболит 7-гидрокси-метотрексат накапливаются в печени в виде полиглутаматов, где могут депонироваться длительное время [38].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА У ДЕТЕЙ

Важной особенностью применения метотрексата в педиатрической практике является расчёт дозы препарата на площадь поверхности тела. Расчёт дозы следует проводить по номографическим таблицам, либо используя формулу площади поверхности тела (формула Костеффа [37]):

$$S = (4m + 7) : (m + 90), \text{ где } m \text{ — масса тела пациента в кг.}$$

Для детей эффективными являются дозы 10–30 мг/м² в нед (0,3–1 мг/кг), что существенно выше, чем еженедельные дозы, обычно применяемые у взрослых пациентов (7,5–15 мг). Широкий диапазон эффективных для детей доз метотрексата зависит от многих факторов, в первую

очередь, от быстрого клиренса препарата, который более высок у детей раннего возраста [24, 38].

В процессе многочисленных клинических испытаний было доказано, что для детей эффективной дозой является 10 мг/м² в нед, поэтому лечение целесообразно начинать именно с данной дозы. Применение более низких доз может создать ошибочное представление о неэффективности препарата и даже создает риск развития резистентности к терапии метотрексатом. Первоначально препарат назначается однократно, в половинной дозе. При условии хорошей переносимости через неделю пациент получает полную дозу, которая при применении таблетированной формы делится с интервалами в 12 ч.

Способ введения является важным фактором, учитывая обстоятельства, что при дозах таблетированного метотрексата > 10 мг/м² уровень абсорбции препарата снижается. В серии исследований установлено, что у детей существует достоверное различие биодоступности метотрексата при приёме per os и подкожном введении, причём ощутимые различия в абсорбции препарата между его таблетированным и парентеральным введением, начинают проявляться с дозы более 10 мг/м² [39, 40, 41, 44]. По этим причинам парентеральное (подкожное, внутримышечное) введение может быть более эффективным. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены лекарственные формы метотрексата большого числа фармацевтических фирм. При назначении препарата парентерально внутримышечно, и особенно подкожным способом введения, следует ориентироваться на использование флаконов с адекватной концентрацией раствора метотрексата. Наиболее приемлемым являются формы, содержащие в 1 мл уже приготовленного раствора 10 мг или 20 мг препарата. Нежелательно применение тех лекарственных форм, где к сухому веществу прилагается растворитель объёмом 2 мл и более.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

Существенным преимуществом метотрексата перед другими базисными противовоспалительными препаратами является его эффективность практически при всех возможных вариантах ювенильных артритов, как при «классических» системном и полиартикулярном вариантах ЮРА, так и в исключительно гетерогенной группе олигоартикулярных вариантов ювенильного хронического артрита, а также при ювенильных спондилоартритах [3, 15]. До настоящего времени проблема приоритетного назначения метотрексата при той или иной форме ювенильного хронического артрита остаётся дискуссионной [7, 23, 43]. Согласно данным литературы препарат эффективен у 63–89% пациентов с наиболее тяжёлыми системными формами, причём достаточно распространено мнение, что процент эффективности метотрексата у больных с системной формой существенно ниже, чем при других вариантах [8, 21, 42]. В частности A.Reiff et al., применили метотрексат у 21 ребёнка с системной формой ЮРА в повышенных дозах — 1 мг/кг в нед (в среднем 27 мг в нед в течение 15,2 мес) [29]. У 7 (33%) пациентов, включая одного, у которого наступила ремиссия, было отмечено улучшение состояния, тогда как у 14 (67%) терапия была неэффективна. По мере накопления опыта по применению базисной терапии метотрексатом установлено, что часть пациентов резистентны к стандартным низким дозам. Исходя из фармакокинетических особенностей и данных о механизме действия метотрексата, доказавших дозозависимый эффект терапии было высказано мнение о целесообразности применения у данной категории больных данного пре-

парата в повышенных дозах и/или парентерально [13, 21, 40]. В детской клинике Института ревматологии РАМН была проведена работа по сравнительному исследованию эффективности метотрексата при пероральном (I группа) и внутримышечном (II группа) способе введения, показавшая отчётливые преимущества последнего как в отношении более раннего наступления эффекта, так и более выраженного ответа на терапию к исходу 12 мес (табл. 2) [13]. Достоверное различие ($p < 0,05$) в частоте возникновения побочных реакций у больных I группы (56,3%) по сравнению с пациентами II группы (22,2%) показало возможность предотвращения осложнений терапии при парентеральном способе введения метотрексата.

A. Ravelli et al. проведено рандомизированное исследование на большой группе больных — 257 пациентов, по оценке активности и переносимости метотрексата в стандартной дозе 10 мг/м² в нед, но статистически достоверных различий в эффективности и частоте побочных реакций при внутримышечном и пероральном способах введения препарата отмечено не было [32].

C. Wallace и D. Sherry сообщили об успешном применении метотрексата в дозе 0,82–1,1 мг/кг в нед (30 мг/м² в нед), вводившегося внутримышечно 13 пациентам с ЮРА в течение 2–26 мес [24]. Данный вид терапии позволил достигнуть улучшения у всех больных, прежде не «отвечавших» на пероральную дозу 10 мг/м² в нед, вместе с тем, у 4 детей впоследствии терапия была приостановлена (большей частью из-за появления признаков токсичности препарата), 5 пациентов продолжали получать метотрексат в прежней дозе, а у 4 детей, учитывая стабильность состояния доза препарата была снижена. Те же исследователи опубликовали результаты применения у 4 больных с тяжёлой системной формой ЮРА внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг и циклофосфаном в дозе 500–1000 мг/м² в сочетании с еженедельной, высокой дозой МТ (1 мг/кг в нед) вводимой парентерально [46]. У 3 пациентов удалось достичь ремиссии, отмечен хороший стероидсберегающий эффект — доза глюкокортикостероидов была снижена у всех пациентов.

Наиболее масштабным за последнее десятилетие явилось завершённое в 2004 г. [45] мультицентровое рандомизированное испытание по изучению эффективности и безопасности терапии метотрексатом в средних (15–20 мг/м² в нед) и высоких (30 мг/м² в нед, максимально 40 мг в нед) дозах у пациентов с полиартикулярным характером суставного синдрома при ювенильном идиопатическом артрите, резистентном к стандартным, низким дозам МТ (8–12,5 мг/м² в нед). В исследование было включено 633 пациента (354 — с полиартикулярным вариантом, 191 — с распространявшимся олигоартритом, 88 — с системным вариантом), получавших стандартные дозы метотрексата в течение 2–9 мес терапии перорально, подкожно либо внутримышечно. У 455 (72%) детей была констатирована эффективность метотрексата, 33 (5%) исключены из исследования, 145 (23%) оказались резис-

тентными к низким дозам. В дальнейшем пациенты последней группы были подвергнуты рандомизации: 40 человек получали метотрексат в средних дозах — с эффективностью 62,5%; 40 других получали метотрексат в высоких дозах с эффективностью 57,5%. Нарастания частоты побочных эффектов отмечено не было. По мнению авторов, эффективность терапии метотрексатом в средних и высоких дозах одинакова и простое повышение дозы более 20 мг/м² в нед не увеличивает эффективность терапии.

Можно предположить, что простое повышение дозы выше определённого предела не достигает желаемого эффекта и, вероятно, изменение способа введения в виде дополнительного болюсного внутривенного применения высоких доз препарата может явиться фактором преодоления рефрактерности. Об этом свидетельствует наш опыт по применению комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном с высокими дозами метотрексата у больных, страдающих системным вариантом ювенильного хронического артрита, рефрактерных к проводимому лечению глюкокортикостероидами, стандартным и повышенным дозам метотрексата, другим базисным препаратам [13]. При разработке методики проведения комбинированной пульс-терапии за основу была взята доза метотрексата 30 мг/м², как максимальная расчётная доза, используемая в мировой ревматологической практике у детей. Внутривенный путь введения препарата был выбран, исходя из положительного опыта его применения у пациентов с ревматоидным артритом. Небольшая выборка больных (14 пациентов) включённых в исследование была связана с тем, что данный раздел не являлся испытанием препарата, а был обусловлен клинической целесообразностью.

При проведении комбинированной пульс-терапии использовались Метотрексат-Эбеве (Ebewe, Австрия) и 6-метилпреднизолон. Методика проведения пульс-терапии: метилпреднизолон вводился внутривенно, в течение 3 последовательных дней, из расчёта 15–20 мг на кг массы в день. Препарат разводился в 100 мл 0,9% NaCl и вводился в течение 35–40 мин. На второй день проведения пульс-терапии добавляли метотрексат, из расчёта 30 мг/м² (но не более 40 мг на введение), который разводили в одном флаконе с метилпреднизолоном и 0,4% NaCl и вводили внутривенно, капельно в течение 35–40 мин. В дальнейшем пациенты получали метотрексат в расчётной дозе 15 мг/м² в нед внутримышечно.

Данные, полученные в ходе проведения комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном с внутривенным введением высоких доз метотрексата, указывают, что подобная тактика существенно влияла на течение заболевания у пациентов резистентных к ранее проводимой антиревматической терапии. Непосредственно хороший эффект (50% улучшение суставного статуса, регрессия системных проявлений и лабораторных показателей воспалительной активности) зафиксирован сразу после сеанса пульс-терапии и был связан с введением метилпред-

Таблица 2. Динамика эффективности терапии метотрексатом в дозе 10 мг/м² в нед, применяемом per os (I группа) и внутримышечно (II группа) (в соответствии с критериями ACRped)

Период	30% улучшение		50% улучшение		70% улучшение	
	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)
1 мес	77%	94%	0	0	0	0
3 мес	77%	81,3%	23%	43,8%	0	0
6 мес	100%	100%	61,5%	81,3%	38,5%	37,5%
12 мес	100%	100%	77%	93%	46,2%	71,4%

низолон и высоких доз метотрексата. Первоначальный эффект пульс-терапии поддерживался в дальнейшем метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед, который вводился внутримышечно и обеспечивал подавление системных проявлений, стабилизацию суставного синдрома, снижение лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ, серомукоида) в сыворотке крови. Эффект сохранялся у подавляющего большинства больных в течение 1 мес наблюдения и нарастал к 6–12 мес лечения. 5 пациентов, с наиболее тяжёлым течением болезни, были переведены на программные, плановые (ежеквартальные) сеансы комбинированной пульс-терапии с высокими дозами метотрексата, что оказало выраженное влияние на течение заболевания и несомненно повысило качество жизни данных больных. Переносимость терапии была удовлетворительной, побочные эффекты носили кратковременный характер и не требовали отмены препарата, за исключением одного случая временной отмены метотрексата в течение 3 нед при транзиторном 3 кратном повышении уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Стероидсберегающий эффект был прослежен у всех больных: через 6 мес средняя доза пероральных глюкокортикоидов была снижена на 25%, через год на 40%, достоверным ($p < 0,0001$) явилось уменьшение числа внутрисуставных инъекций. Небольшая выборка больных не позволяет делать статистически обоснованных выводов и требует дальнейшего изучения данной проблемы. Тем не менее, представленные результаты позволяют судить о широком терапевтическом потенциале метотрексата и возможностях интенсификации лечения больных с тяжёлыми, прогностически неблагоприятными формами системного варианта ювенильного хронического артрита.

КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

В тех случаях, когда терапевтический потенциал монотерапии исчерпан, обоснованным является применение комбинации базисных средств. Составляющими комбинированной базисной терапии являются все современные базисные средства, при этом метотрексат входит практически во все известные схемы, занимая в них центральное место. В детской ревматологии плацебо-контролируемых исследований комбинированной терапии не проводилось, тем не менее, отдельные клинические наблюдения указывают на её эффективность. В исследовании Job-Deslandre было отмечено улучшение у 5 пациентов с системной формой ювенильного хронического артрита, получавших МТ в дозе 0,6 мг/кг в нед в сочетании с циклоспорином А 2,5–3,5 мг/кг [47]. А. Ravelli et al. применили комбинированную терапию метотрексатом (15–25 мг/м² в нед) с циклоспорином (4 мг/кг в сут) у пациентов, ранее не ответивших на терапию метотрексатом [48]. Эффективность этой комбинации отмечена у 47% больных, 12% из них достигли ремиссии. У 29% детей отмечено 70% улучшение. V. Panaviene et al. доложили об успешных результатах (83% эффективность) комбинированной терапии метотрексатом в дозе 10 мг/м² в нед с сульфасалазином в дозе 50 мг/кг в сут без возрастания частоты побочных эффектов [49]. В настоящее время наибольший интерес представляют результаты комбинированной терапии биологическими агентами (инфликсимаб, этанерцепт) и метотрексатом. Многочисленные публикации об их совместном применении позволяют судить о значительной терапевтической эффективности.

ВЛИЯНИЕ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ

Анализ влияния метотрексата на рентгенологическое прогрессирование представлен в единичных, противоречащих друг другу публикациях [7, 26, 29, 50, 51]. С.А. Wallace, D.D. Sherry отметили заживление костных эрозий у 2 боль-

ных, достигших ремиссии в результате терапии метотрексатом [51]. А. Reiff et al. наблюдали 15 пациентов с ЮРА, получавших метотрексат в дозах 0,4–0,75 мг/кг в нед в течение 12 мес [29]. Только у 2 из 5 пациентов, ответивших на терапию были признаки рентгенологического прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов, в то время, как при рентгенологическом контроле у 8 из 10 больных, не ответивших на терапию, были отмечены признаки прогрессирования. Из 5 пациентов, с отсутствием рентгенологического прогрессирования, только 1 имел улучшение в виде заживления костных эрозий. В исследованиях L. Harel показано, что у 65% пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 7,5–10 мг/м² в нед в течение 2,5 лет констатировано отсутствие нарастания числа эрозий и улучшение роста костей запястья, подтверждённые рентгенологически, у них же отмечено улучшение физического развития [26].

СРОКИ НАЗНАЧЕНИЯ И ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ

Спорным остаётся вопрос о длительности терапии и времени её назначения. Одним из главных принципов базисной терапии ЮРА/ювенильного хронического артрита общепризнанным на сегодняшний день следует считать возможно более раннее назначение базисной терапии, т.е. на тех этапах, когда аутоиммунный процесс ещё не приобрел полной выраженности и необратимые структурные изменения ещё не развились. А. Ravelli, анализируя факторы, влияющие на эффективность терапии метотрексатом при системной форме ювенильного хронического артрита указывает на необходимость раннего назначения препарата до появления признаков рентгенологических изменений [27]. По его наблюдениям терапия метотрексатом была более эффективна у пациентов с длительностью заболевания менее 2 лет и с отсутствием признаков рентгенологического прогрессирования костно-хрящевой деструкции. В различных литературных источниках указывается, что на фоне терапии метотрексатом от 5 до 45% детей с ювенильным хроническим артритом достигают ремиссии в среднем через 6–13,5 мес. Вместе с тем, отмена препарата у половины из них способна повлечь рецидив заболевания. В течение первого года после прекращения лечения, обострение заболевания регистрируется у 65% больных ювенильным хроническим артритом, при полиартикулярной форме — у 80% детей [27, 28]. По данным Y.H. Lin, среди 25 (48%) пациентов с ЮРА, достигших состояния клинической ремиссии, у которых через 2–34 мес терапия метотрексатом была прекращена, рецидив заболевания был отмечен с 50% частотой [33]. По заключению B.S. Gottlieb et al. у половины пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, рецидив развивается в ближайший месяц после прекращения терапии метотрексатом [52]; частота рецидивов у детей вследствие отмены терапии выше, чем у взрослых. R. Brik изучал сроки ремиссий на фоне низких и средних доз метотрексата; из 25 пациентов с различными вариантами ювенильного хронического артрита частичная ремиссия (25% уменьшение активности заболевания) была отмечена у 14 (82%) в сроки от 6 нед до 4 мес; полная ремиссия у 10 (59%) детей в среднем через 14 мес [31]. Последними рекомендациями по алгоритмам лечения различных вариантов ювенильного хронического артрита предлагается применение метотрексата ещё в течение 2 лет после достижения ремиссии, после чего целесообразно прекратить лечение [4, 10]. Однако, нет однозначного мнения относительно максимально возможной длительности непрерывного приёма препарата теми пациентами, у которых ремиссия не достигнута, либо её продолжительность до следующего рецидива составляла менее 2 лет.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТАХ

Клинические исследования эффективности метотрексата были положены в основу методологии проведения клинических испытаний новых лекарственных препаратов у детей с ревматическими заболеваниями [4, 45].

Стандартные методы оценки активности заболевания и критериев эффективности, используемые в клинических исследованиях у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (индексы Ричи, DAS и критерии ACR 20, 50, 70) и анкилозирующим спондилитом (индексы BASDAI), не могут быть экстраполированы на пациентов детского возраста. Международной организацией Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) была разработана специальная методика, применяемая в научных исследованиях и клинических испытаниях при ювенильном артрите и неоднократно апробированная при исследовании терапевтической эффективности метотрексата.

Согласно этой методике оценивается 6 показателей:

- число «активных» суставов (учитывается 75 суставов);
- число суставов с ограничением функции (учитывается 75 суставов);
- СОЭ и/или С-реактивный белок;
- общая оценка активности болезни по мнению врача по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
- оценка общего самочувствия по мнению пациента или его родителей по ВАШ;
- оценка функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

Динамика перечисленных показателей в процессе лечения даёт основание судить о степени эффективности: 30% улучшение показателей позволяет считать эффект умеренно положительным, 50% — хорошим; 70% — очень хорошим.

Модификация стандартной методики заключалась в следующем:

- 1) конкретизация оцениваемых суставов (каждого в отдельности, за исключением проксимального и дистального межфаланговых суставов стопы, учитываемых как один);
- 2) число и перечень показателей (в т.ч. исключение из перечня продолжительности утренней скованности);
- 3) использование для оценки функционального статуса детской/ родительской версии опросника, эквивалента CHAQ, прошедшей многоступенчатую процедуру валидации, перекрёстной культурной адаптации и психометрической оценки в 32 странах в рамках международного проекта PRINTO [53];
- 4) использование для оценки эффекта 30% улучшения показателей вместо 20%, в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологов (ACR).

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ

Возможность длительного применения терапии метотрексатом определяется, прежде всего, её безопасностью, что особенно актуально для педиатрической практики. Несмотря на то, что побочные эффекты отмечаются у значительного числа больных (данные о частоте побочных реакций очень противоречивы и варьируют от 16 до 76%, что редко вызывает необходимость отмены метотрексата; в целом соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно лучше, чем других базисных средств [8, 29]. Многолетний опыт детской клиники Института ревматологии РАМН показал, что при длительном приёме метотрексата, достигающем у ряда больных 7–10 лет непрерывно, частота побочных реакций составляет 49%, а необходимость отмены препарата по причине плохой переносимости возникла только у 7% больных [13]. Важно отметить, что повышение дозы метотрексата выше 10 мг/м² в нед не сопровождалась возрастанием частоты осложнений терапии.

Самыми частыми побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастралгия, анорексия, боли в животе, диарея), подъём уровня печеночных ферментов, реже снижение количества тромбоцитов и/или лейкоцитов в периферической крови, кожные аллергические реакции, головная боль, стоматит, учащение интеркуррентных инфекций, алопеция.

Выраженность гастроинтестинальных явлений обычно бывает незначительной или умеренной и позволяет продолжить приём метотрексата. С целью нивелирования нежелательных реакций со стороны ЖКТ, целесообразно изменение способа введения препарата с перорального на парентеральный, снижение дозы, назначение симптоматических средств. Вопрос о дробном приёме метотрексата через 12 ч остаётся спорным, т.к. по мнению некоторых исследователей токсичность определяется общим количеством препарата и в большей степени временем экспозиции. Важным фактом при анализе осложнений является распознавание потенциальной роли НПВП, т.к. побочные эффекты данных препаратов схожи, а именно эта комбинация наиболее часто используется в комплексной терапии. Более часто токсические реакции регистрируются при использовании комбинации метотрексата и салицилатов, реже с другими НПВП. В зарубежной литературе не анализируется взаимодействие метотрексата и диклофенака натрия, ввиду крайне редкого его применения у детей, как одного из наиболее гепатотоксичных НПВП. При мониторинговании побочных реакций следует учитывать токсичность не только НПВП, но и других лекарственных средств (например, антибиотиков) возрастающую в условиях их комбинации с метотрексатом.

Наиболее значимыми из характерных для метотрексата побочных реакций являются гепатотоксические эффекты [11, 21, 22, 33, 54, 55]. По результатам основных исследований терапия метотрексатом, как правило, сопровождается проходящими повышениями уровней печеночных ферментов у 3,4–43,4% пациентов с ювенильным хроническим артритом. Значимым порогом, требующим временной отмены метотрексата является 3-кратное повышение уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови. У 21,7% пациентов, наблюдавшихся детской клиникой Института ревматологии РАМН, отмечено повышение уровня трансаминаз, хотя доля пациентов с превышением 3-уровневого порога от нормы была существенно ниже — 5,6% [13]. Сочетание НПВП и метотрексата достоверно чаще сопровождалось повышением уровня трансаминаз (в 20,4% случаев) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию метотрексатом (5,4%; $p = 0,015$) и больными получавшими комплексную терапию НПВП, метотрексатом и глюкокортикостероидами (9,5%; $p < 0,05$). Сочетание НПВП и метотрексата также ассоциировалось с более высокой частотой нарушений со стороны ЖКТ (25%; $p = 0,03$), по сравнению с монотерапией метотрексатом (8,9%).

Данные, полученные рядом авторов по оценке гистологических исследований биопсий печени, во многом опровергают высокую гепатоксичность метотрексата. Так L.D. Graham et al. провели биопсию 12 пациентам с ЮРА, получавшим среднюю суммарную дозу метотрексата 2980 мг, и не обнаружили признаков фиброза и цирроза при гистологическом исследовании [54]. В аналогичной работе S. Kugathasan et al., выполнивших биопсию печени у 9 пациентов с ЮРА, получавших метотрексат в дозе 10 мг/м² в нед в течение 3 лет, также не обнаружено патологических изменений в биоптатах печени [55]. По мнению С.А. Wallace, при мониторинге побочных явлений терапии метотрексатом у детей следует руководствоваться рекомендациями Американской коллегии ревматологов по наблюдению за гепатотоксичностью терапии метотрексата [5]. Подростки, принимаю-

щие метотрексат, должны быть предупреждены о запрете приёма алкоголя, т.к. это сопряжено с увеличением вероятности прогрессирования поражения печени.

Заслуживает внимания вопрос о профилактике побочных реакций с использованием фолиевой кислоты. Следует отметить, что возможно более низкая частота побочных явлений терапии метотрексатом у детей связана с особенностями диеты детского возраста, т.к. в неё часто входят злаковые завтраки, обогащённые фолиевой кислотой, дети также чаще принимают поливитамины, содержащие в своём составе фолиевую кислоту. Данные, полученные рядом ученых, подтвердили снижение частоты побочных реакций метотрексата при введении в медикаментозный комплекс фолиевой кислоты в дозе 2,5–7,5 мг в нед, без влияния на эффективность метотрексата [56, 57].

К «идиосинкразическим» и аллергическим реакциям метотрексата относится пневмонит, нехарактерный для детского возраста. Только P.Q. Cron et al. описывают под этим термином лёгочные симптомы, возникшие у пациента с ЮРА и расцененные, как индуцированные метотрексатом и купировавшиеся после отмены препарата и назначения преднизолона [58]. По мнению L.D. Graham et al. терапия метотрексатом является безопасной в плане воздействия на органы дыхания ребёнка [54].

Редким осложнением терапии метотрексатом в детском возрасте является развитие подкожных узелков (нодул), причём их формирование не зависит от позитивности по ревматоидному фактору и от эффективности лечения. M.A. Muzaffer наблюдал 2 пациентов с полиартикулярным серопозитивным вариантом ЮРА, у которых в

анамнезе имелись указания на наличие ревматоидных узелков, а через 4 мес от начала терапии низкими дозами метотрексата было отмечено увеличение их числа и размеров [59]. Данные симптомы регрессировали у одного пациента после отмены препарата, а у другого после включения дополнительно в медикаментозный комплекс гидроксихлорохина. F. Falcini описано появление многочисленных узелков с локализацией на волосистой части головы и туловище у 3-летней девочки, страдающей системным вариантом ЮРА и получавшей в течение 6 мес терапию метотрексатом [60].

Исследований с целью определения влияния метотрексата на гонадотропную функцию у детей, страдающих ювенильными артритами, не было. Считается, что длительная терапия метотрексатом не вызывает бесплодия и не увеличивает частоту врождённых аномалий у детей, родители которых получали в прошлом препарат [61]. Вместе с тем несомненная тератогенность метотрексата обуславливает противопоказания к его назначению женщинам, не применяющим надежных методов контрацепции, а негативное влияние метотрексата на сперматогенез должно учитываться до попыток зачатия [5].

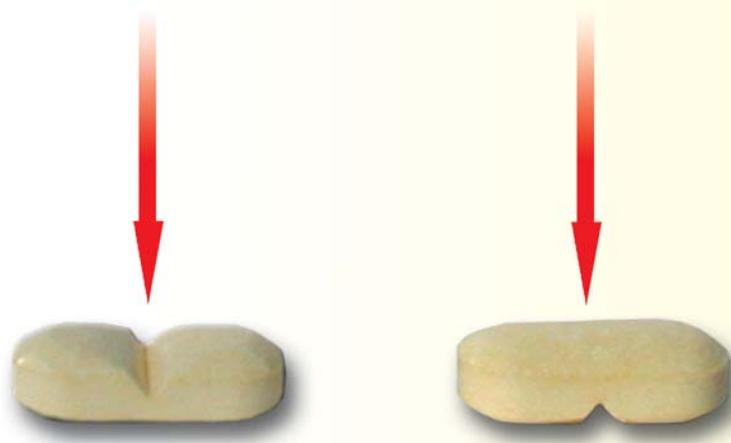
Обобщая данные литературы и обширный опыт детской клиники Института ревматологии РАМН, можно констатировать, что терапия метотрексатом эффективна при всех вариантах ювенильного хронического артрита. Схематически алгоритм назначения метотрексата у больных различными вариантами ювенильного хронического артрита представлен на рис. 2. Стартовой дозой является 10 мг/м² в нед. В случаях недостаточной эффективности терапии в течение первых

ЭБЕВЕ Фарма ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Новая форма таблеток препарата Метотрексат-Эбеве: снэп-таблетки (5 мг и 10 мг)

Снэп-таблетки полностью соответствуют международным требованиям:

Легкое и точное разделение таблетки на две равные части с любой стороны Разные дозировки наглядно отличаются по размеру, форме, линии надлома



Прежняя форма

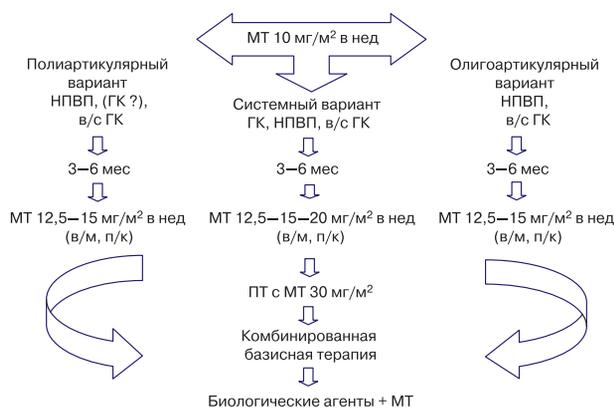


Новая форма

Представительство фирмы
ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ (Австрия):
127473 Москва, 3-й Самотечный пер., д.3
Тел./факс: (495) 933 87 02; 933 87 15
E-mail: info@ebewe.com



Рис. 2. Алгоритм применения метотрексата у больных различными вариантами ювенильного хронического артрита



Примечание:

MT — метотрексат

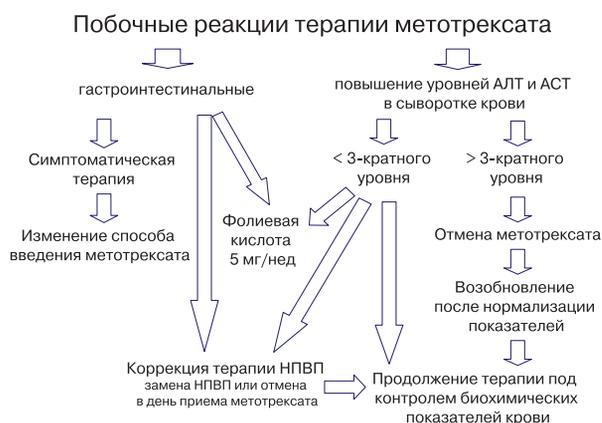
ПТ — пульс-терапия

В/с ГК — внутрисуставное введение глюкокортикоидов

ГК — глюкокортикоиды

3–6 мес рекомендовано увеличение расчётной дозы препарата до 12,5–15 мг/м² в нед и/или перевод больного на парентеральный способ введения препарата. Терапия больных с системным вариантом ювенильного хронического артрита, как правило, требует применения метотрексата в повышенных расчётных дозах — 15–20 мг/м² в нед. У больных с системным вариантом ювенильного хронического артрита, резистентных к антиревматической терапии, может обсуждаться применение комбинированной пульс-терапии с высокими дозами метотрексата 30 мг/м² в нед. Возможными альтернативами терапии для всех вариантов заболевания могут служить комбинированное применение базисных препаратов, либо назначение биологических агентов. Тактика дальнейшего применения метотрексата при возникновении наиболее характерных побочных реакций представлена на рис. 3. При гастроинтестинальных явлениях целесообразно назначение симптоматической терапии, изменение пути введения препарата на парентеральный, введе-

Рис. 3. Тактика применения метотрексата при развитии побочных реакций



ние в медикаментозный комплекс фолиевой кислоты, коррекция дозы НПВП. При гиперферментемии имеет значение уровень повышения трансаминаз. В случаях более чем 3-кратного повышения рекомендована временная отмена метотрексата с последующим возобновлением при нормализации показателей. При умеренном повышении терапия может быть продолжена под биохимическим контролем анализа крови. Целесообразно добавить фолиевую кислоту, а также осуществить коррекцию терапии НПВП. Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что метотрексат является самым распространенным базисным препаратом для лечения различных вариантов ювенильного хронического артрита. Принципы его назначения и тактические возможности терапии позволяют контролировать как системные, так и суставные варианты заболевания. Реализация новых подходов в виде применения комбинированной пульс-терапии с высокими дозами метотрексата даёт возможность улучшения прогноза больных с тяжёлыми системными вариантами, рефрактерными к традиционной терапии. Длительное применение метотрексата способно модифицировать течение ювенильного хронического артрита и отличается относительной безопасностью при соблюдении мониторинга побочных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. — М.: Филоматис, 2005. — 200 с.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни» № 1, Novartis, 2000. — С. 100.
3. Кардиология и ревматология детского возраста. (под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой) — М.: ИД Медпрактика-Мб., 2004. — 744 с.
4. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed., W.B. Saunders Company, 2001.
5. Wallace C. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases // Arthritis Rheum. — 1998, Mar. — V. 41, № 3. — P. 381–391.
6. E. De Witt, D. Sherry, R. Cron. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist 1. Therapy and dosing for pediatric rheumatic disorders // J. Clin. Rheumatol. — 2005. — V. 11. — P. 21–33.
7. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжёлых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни» № 5, Novartis, 2002. — С. 127.
8. Truckenbrodt H., Hafner R. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study // Arthritis Rheum. — 1986. — V. 29. — P. 801–807.
9. Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням.

10. Никишина И.П. Ювенильный идиопатический артрит. Глава в руководстве «Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний» Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: «Литтера», 2003. — С. 115–127.
11. Кузьмина Н.Н., Брюэр Э., Шайков А.В. и др. Оценка терапевтической эффективности и переносимости различных доз метотрексата при ЮРА // Клинич. ревматол. — 1994. — 1, 3–7 с.
12. Giannini E.H., Cawkwell G.D. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present, and future // Pediatr. Clin. North. Am. — 1995. — V. 42, № 5. — P. 1099–1125.
13. Родионовская С.Р. Роль и место метотрексата в терапии ювенильного хронического артрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. — 31 с.
14. Cron R.Q., Sharma S. Current treatment by United States and Canadian pediatric rheumatologists // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26, № 9. — P. 2036–2038.
15. Passo M.H., Hashkes P.J. Use of methotrexate in children // Bull. Rheum. Dis. — 1998. — V. 47, № 5. — P. 1–5.
16. Huang J.L. Methotrexate in the treatment of children with chronic arthritis-long-term observations of efficacy and safety // Br. J. Clin. Pract. — 1996. — V. 50. — P. 311–14.
17. Singer N.G., Scalzi L.V. Remittive agents in pediatric rheumatology // Curr. Opin. Rheumatol. — 2004. — V. 16. — P. 571–576.

18. Mier R., Lovell D., Bowyer S., et al. Medication choices in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 1996. — V. 2. — P. 262–267.
19. Giannini E.H., Cassidy J.T., Brewer E.J., et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis // *Semin. Arthr. Rheum.* — 1993. — V. 23(1). — P. 34–46.
20. Speckmaier M., Findeisen J., Woo P., et al. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1989, Nov–Dec. — V. 7, № 6. — P. 647–650.
21. Wallace C.A., Bleyer W.A., Sherry D.D., Salmonson K.L., Wedgwood R.J. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1989, Jun. — V. 32, № 6. — P. 677–681.
22. Rose C.D., Singsen B.H., Eichenfield A.H., et al. Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1991 Jun. — V. 118, № 6. — P. 992–993.
23. Halle F., Prieur A.M. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype // *Cl. Exp. Rheumatol.* — 1991. — V. 9. — P. 297–302.
24. Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1992. — V. 19. — P. 1604–1607.
25. Wallace C.A., Sherry D.D., Mellins E.D., et al. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment // *J. Rheumatol.* — 1993. — V. 20, № 1. — P. 118–122.
26. Harel L., Wagner-Weiner L., Posnanski A.K., et al. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1993. — V. 36, № 10. — P. 1370–1374.
27. Ravelli A., Ramenghi B., Di Fuccia G., et al. Factors associated with response to methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis // *Acta Paediatr.* — 1994, Apr. — V. 83, № 4. — P. 428–432.
28. Ravelli A., Viola S., Ramenghi B., et al. Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1995, Aug. — V. 22, № 8. — P. 1574–1576.
29. Reiff A., Shaham B., Wood B.P., et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995 Jan–Feb. — V. 13, № 1. — P. 113–118.
30. Kiss M.N.B., Silva C.A.A., Miranda L. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. 4Th European conference on pediatric rheumatology. Abstract. — 1996. — P. 74
31. Brik R. Methotrexate treatment in refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Harefuah.* — 1998, Dec. — V. 135, № 11. — P. 509–511.
32. Ravelli A., Gerloni V., Corona F. et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998 Mar–Apr. — V. 16, № 2. — P. 181–183.
33. Lin Y.H., Tsai M.J., Wang L.H., et al. Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis // *J. Formos Med. Assoc.* — 2000 Aug. — V. 99, № 8. — P. 623–629.
34. 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 responds to standard doses of methotrexate // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50. — P. 2191–201.
35. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 1997 Nov. — V. 23, № 4. — P. 739–755.
36. Dupuis L.L., Koren G., Silverman E.D., et al. Influence of on the bioavailability of oral methotrexate in children // *J. Rheumatol.* — 1995 Aug. — V. 22, № 8. — P. 1570–1573.
37. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Препедвтика детских болезней. С-Петербург: Фолиант, 2001. — С. 103.
38. Albertioni F., Flato B., Seideman P., et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — V. 47, № 6. — P. 507–511.
39. Ravelli A., Gerloni V., Corona F., et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998. — V. 16. — P. 181–183.
40. Balis F.M., Mirro J.U., Reaman G.H., et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — V. 6. — P. 1882–1886.
41. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D., Tucker L., Petty R., Malleon P. The Role of Subcutaneous Administration of Methotrexate in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis who have failed oral methotrexate // *J. Rheumatol.* — 2004. — V. 31. — P. 179–182.
42. Punaro L.G. Methotrexate in systemic JIA. *Ann. Rheum. Dis. Annal European Congress of Rheumatology EULAR. Stocholm, 2002.* — 61 suppl 1, Abstract. — P. 313.
43. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M., et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — V. 43. — P. 1849–1857.
44. Balis F.M., Mirro J.Jr., Reaman G.H., et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — V. 6, № 12. — P. 1882–1886.
45. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V., et al. For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — V. 61. — P. 60.
46. Wallace C.A., Sherry D.D. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the tretment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1997. — V. 40, № 10. — P. 1854–1855.
47. Job-Deslandre, Chkirate B. Treatment of refractory juvenile systemic arthritis (JSA) with cyclosporin A and methotrexate: an open study et 5 patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — V. 59, № 9. — P. 744.
48. Ravelli A., Moretti C., Temporini F., et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — V. 20, № 4. — P. 569–572.
49. Panaviene V., Garhauskiene A., Jakutoviche M. Methotrexate combined with sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. 4Th European conference on pediatric rheumatology. 1996. — P. 76.
50. Ravelli A., Viola S., Ramenghi B., et al. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. — *J. Pediatr.* — 1998. — V. 133. — P. 262–265.
51. Wallace C.A., Sherry D.D., Mellins E.D., et al. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment // *J. Rheumatol.* — 1993. — V. 20, № 1. — P. 118–122.
52. Gottlieb B.S., Keenan G.F., Lu T., et al. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // *Pediatrics.* — 1997. — V. 100, № 6. — P. 994–997.
53. Nikishina I., Ruperto N., Kuzmina N. et al. The Russian version of the Childhood Health Assesment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2001. — V. 19 (suppl. 23). — P. 131–135.
54. Graham L.D., Myones B.L., Rivas-Chacon R.F., et al. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1992. — V. 120, № 3. — P. 468–473.
55. Kugathasan S., Newman A.J., Dahms B.B. et al. Liver biopsy findings liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy // *J. Pediatr.* — 1996. — V. 128, № 1. — P. 149–151.
56. Hunt P.G., Rose C.D., Mc Ilvain-Simpson G., et al. The effects of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study // *J. Rheumatol.* — 1997. — V. 24, № 11. — P. 2230–2232.
57. Ravelli A., Migliavacca D., Viola S., et al. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — V. 17, № 5. — P. 625–627.
58. Cron R.Q., Sherry D.D., Wallace C.A.. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1998. — 132, № 5. — P. 901–902.
59. Muzaffer M.A., Scheider R., Cameron B.J., et al. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1996. — V. 128, № 5. — P. 698–700.
60. Falcini F., Taccetti G., Ermini M., et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. — *Arthr. Rheum.* — 1997. — V. 40, № 1. — P. 175–178.
61. Grunnet E., Nyfors A., Hansen K.B. Studies of human semen in topical corticosteroid-treated and in methotrexate-treated psoriatics // *Dermatologica.* — 1977. — V. 154, № 2. — P. 78–84.