

© Ф. В. Рохлина,
Г. А. Новик

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России.

Резюме. Выбор препарата для базисной терапии ювенильного идиопатического артрита является актуальной проблемой. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат. В этой статье представлен обзор литературы об опыте применения метотрексата у детей, а также предварительные результаты исследования по оценке эффективности терапии на основании определения концентрации метотрексата в крови у детей.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; метотрексат; базисная терапия; концентрация метотрексата.

МЕТОТРЕКСАТ КАК ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний в детском возрасте. В большом числе случаев дети с ЮИА устойчивы к терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), внутрисуставным инъекциям и физиотерапии [7]. Для лечения ЮИА используется несколько групп препаратов: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессивные препараты и биологически активные вещества, полученные генно-инженерным путем. Применение НПВС и ГК способствует быстрому купированию болевого синдрома и воспалительного процесса в суставах, улучшению функции, но не способствует предотвращению прогрессирования деструкции суставов и инвалидизации больных.

Известно, что иммуносупрессивная и биологическая терапии приостанавливают развитие инвалидизации пациентов, которая может возникнуть из-за прогрессирования деструкции суставов и системных проявлений. Иммуносупрессивная терапия должна быть дифференцированной, длительной и непрерывной, начинаться сразу после верификации диагноза в течение первых 3–6 месяцев болезни [1].

Препаратом выбора можно считать метотрексат (МТХ) [7] — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты.

МТХ оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, не обладающих заметной гематологической токсичностью. Несмотря на это, при приеме метотрексата рекомендовано проводить клинико-лабораторный мониторинг, который необходим для предупреждения побочных эффектов [6]. По данным различных авторов, около 70 % пациентов получающих терапию МТХ входят в ремиссию по заболеванию.

В 1988 году МТХ был разрешен FDA (Food and Drug Administration, USA) для лечения ревматоидного артрита [6]. В настоящее время МТХ является основным препаратом в лечении ЮИА [7]. Популярные терапевтические рекомендации по назначению МТХ основаны на рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в 1992 году. В ходе исследования сравнивались группы пациентов с устойчивым к терапии артритом: получающие низкую дозу МТХ (10 мг/м²/неделя), получающие очень низкую дозу МТХ (5 мг/м²/неделя) и получающие плацебо. Результатом исследования стало повышение дозы МТХ у «плохоотвечающих» на терапию пациентов, так как уже появился длительный опыт применения МТХ. Отчеты еще одного исследования поддерживают использование высоких доз МТХ (25–30 мг/м² или 0,8–1 мг/кг) у пациентов ЮИА не отвечающих на стандартную дозу (10–15 мг/м² или 0,3–0,5 мг/кг) [10]. Однако только одно исследование среди детей сравнило эффективность высоких доз (30 мг/м²) МТХ со средней дозой МТХ (15 мг/м²) [8]. Никакой разницы в эффективности и токсичности не было замечено. Более того, это исследование включило только детей с ЮИА, которые до исследования уже имели опыт терапии стандартной дозой МТХ без эффекта. Современные тенденции раннего и агрессивного лечения артритов сопровождаются практическим использованием высоких начальных доз МТХ, как попытка предотвратить поздние осложнения и нетрудоспособность, несмотря на

УДК: 616.72-002-053.2

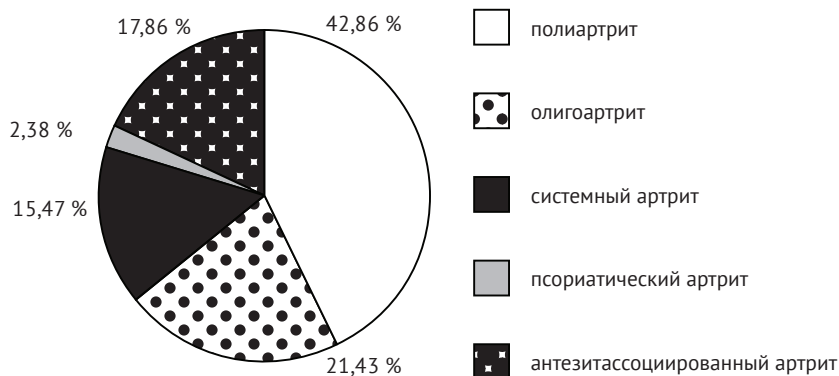


Рис. 1. Группы детей с ЮИА, согласно международной классификации

отсутствие объективных клинических исследований, сравнивающих токсичность и эффективность при начальной высокой дозе и стандартной дозе МТХ для поддержки такой практики. Поэтому ученые не могут прийти к единому мнению, с какой дозы стоит начинать терапию МТХ у детей с ЮИА [3].

Ретроспективные данные о терапии метотрексатом у детей и подростков впервые были опубликованы в 1986 году. В мета-анализе Giannini et al. сравнили МТХ (5–10 мг/м²/нед.) с пенициламином, гидроксихлорокином и ауранофином. Только при применении МТХ в дозе 10 мг/м²/неделю была отмечена положительная динамика по сравнению с плацебо. Эффективность терапии метотрексатом у детей была оценена контролируемым исследованием, которое показало, что метотрексат несколько эффективнее лефлуномида. В ходе исследования дети, в том числе подростки, в возрасте 3–17 лет, получали лефлуномид или метотрексат в течение 16 недель. Группа, получающая МТХ, дала лучший ответ на терапию [7].

По рекомендациям Американского колледжа ревматологии по лечению ювенильного ревматоидного артрита 2011 года, больным получающим терапию МТХ необходимо проводить клинический анализ крови, АЛТ, АСТ, определять уровень креатинина в сыворотке крови, перед назначением терапии, а также через 1 месяц после первого введения. При повышении дозы необходимо контролировать показатели крови через 1–2 месяца после изменения дозировки. При нормальном течении заболевания и стабильной дозе МТХ, рекомендовано повторять анализ крови 1 раз в 3–4 месяца [4].

Рекомендованная начальная доза МТХ при пероральном приеме 10–15 мг/м²/неделю, при парентеральном введении 15–20 мг/м²/неделю (для расчета площади поверхности тела (ППТ) можно использовать формулу — $ППТ = (\text{рост} \times \text{вес} / 3600)$, где ППТ — это площадь поверхности тела (м²), рост — рост (см), вес — масса тела (кг), а также

для определения ППТ можно использовать специальные таблицы) (табл. 1)

Для достижения лучшего эффекта от терапии метотрексатом рекомендуется комбинирование с НПВС, а также с биологическими препаратами [7]. В 2011 году в Финляндии Kalle J. Aaltonen с коллегами, было проведено большое исследование по применению анти-ФНО препаратов у детей с различными формами ЮИА. Результатом этого исследования стал вывод, что при комбинации препаратов анти-ФНО с МТХ эффективность значительно выше, чем после применения этих препаратов по отдельности [2].

Нами проводится исследование, в которое в настоящий момент включено 84 ребенка — 52 (61,9%) девочки и 32 (38,1%) мальчика с различными формами ювенильного идиопатического артрита: полиартрит — 36 детей (42,86%), олигоартрит — 18 детей (21,43%), системный вариант артрита — 13 детей (15,47%), псориатический артрит — 2 ребенка (2,38%), энтезитассоциированный артрит — 15 больных (17,86%) (рис. 1). У 14 детей (16,67%) из 84, включенных в исследование, диагностирован увеит, у половины (7 пациентов) увеит выявлен в дебюте заболевания.

Все дети, включенные в исследование, получают базисную терапию метотрексатом в дозе 15 мг/м² в течение 3 месяцев и более. У 32 пациентов (38,1%) к терапии МТХ добавлена биологически активная терапия (тоцилизумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, абатацепт), 11 пациентов (13,1%) получают в дополнение к терапии МТХ сульфасалазин (ССЗ), 24 ребенка (28,57%) — циклоспорин А (ЦсА), 30 детей (35,71%) — получают преднизолон или метилпреднизолон (в таблетках или в виде пульс-терапии). Обращает внимание, что у 36 (42,86%) пациентов наблюдается положительный эффект от монотерапии МТХ, не требующий назначения дополнительной терапии (рис. 2)

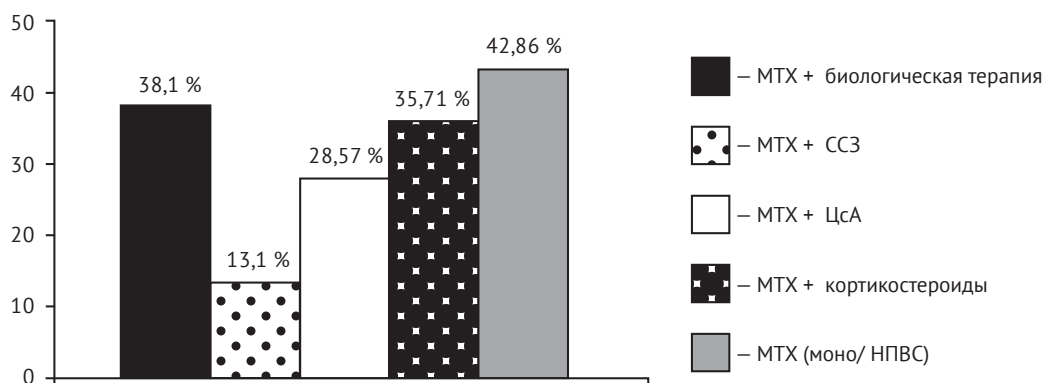


Рис. 2. Препараты используемые для терапии ЮИА (MTX – метотрексат, ССЗ – сульфасалазин, ЦсА – циклоспорин А, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства)

Таблица 1

Расчет площади поверхности тела

рост \ вес	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180
10	0,47	0,49	0,50	0,51	0,53	0,54	0,55	0,57	0,58	0,59	0,60	0,61	0,62	0,63	0,65	0,66	0,67	0,68	0,69	0,70	0,71
12	0,52	0,53	0,55	0,56	0,58	0,59	0,61	0,62	0,63	0,65	0,66	0,67	0,68	0,70	0,71	0,72	0,73	0,74	0,75	0,76	0,77
14	0,56	0,57	0,59	0,61	0,62	0,64	0,65	0,67	0,68	0,70	0,71	0,72	0,74	0,75	0,76	0,78	0,79	0,80	0,81	0,82	0,84
16	0,60	0,61	0,63	0,65	0,67	0,68	0,70	0,71	0,73	0,75	0,76	0,77	0,79	0,80	0,82	0,83	0,84	0,86	0,87	0,88	0,89
18	0,63	0,65	0,67	0,69	0,71	0,72	0,74	0,76	0,77	0,79	0,81	0,82	0,84	0,85	0,87	0,88	0,89	0,91	0,92	0,94	0,95
20	0,67	0,69	0,71	0,73	0,75	0,76	0,78	0,80	0,82	0,83	0,85	0,87	0,88	0,90	0,91	0,93	0,94	0,96	0,97	0,99	1,00
22	0,70	0,72	0,74	0,76	0,78	0,80	0,82	0,84	0,86	0,87	0,89	0,91	0,92	0,94	0,96	0,97	0,99	1,00	1,02	1,03	1,05
24	0,73	0,75	0,77	0,80	0,82	0,84	0,86	0,88	0,89	0,91	0,93	0,95	0,97	0,98	1,00	1,02	1,03	1,05	1,06	1,08	1,10
26	0,76	0,78	0,81	0,83	0,85	0,87	0,89	0,91	0,93	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04	1,06	1,07	1,09	1,11	1,12	1,14
28	0,79	0,81	0,84	0,86	0,88	0,90	0,92	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04	1,06	1,08	1,10	1,12	1,13	1,15	1,17	1,18
30	0,82	0,84	0,87	0,89	0,91	0,94	0,96	0,98	1,00	1,02	1,04	1,06	1,08	1,10	1,12	1,14	1,15	1,17	1,19	1,21	1,22
32	0,84	0,87	0,89	0,92	0,94	0,97	0,99	1,01	1,03	1,05	1,07	1,10	1,12	1,14	1,15	1,17	1,19	1,21	1,23	1,25	1,26
34	0,87	0,90	0,92	0,95	0,97	1,00	1,02	1,04	1,06	1,09	1,11	1,13	1,15	1,17	1,19	1,21	1,23	1,25	1,27	1,29	1,30
36	0,89	0,92	0,95	0,97	1,00	1,02	1,05	1,07	1,10	1,12	1,14	1,16	1,18	1,20	1,22	1,24	1,26	1,28	1,30	1,32	1,34
38	0,92	0,95	0,97	1,00	1,03	1,05	1,08	1,10	1,13	1,15	1,17	1,19	1,22	1,24	1,26	1,28	1,30	1,32	1,34	1,36	1,38
40	0,94	0,97	1,00	1,03	1,05	1,08	1,11	1,13	1,15	1,18	1,20	1,22	1,25	1,27	1,29	1,31	1,33	1,35	1,37	1,39	1,41
42	0,97	1,00	1,02	1,05	1,08	1,11	1,13	1,16	1,18	1,21	1,23	1,25	1,28	1,30	1,32	1,34	1,37	1,39	1,41	1,43	1,45
44	0,99	1,02	1,05	1,08	1,11	1,13	1,16	1,19	1,21	1,24	1,26	1,28	1,31	1,33	1,35	1,38	1,40	1,42	1,44	1,46	1,48
46	1,01	1,04	1,07	1,10	1,13	1,16	1,19	1,21	1,24	1,26	1,29	1,31	1,34	1,36	1,38	1,41	1,43	1,45	1,47	1,50	1,52
48	1,03	1,06	1,10	1,13	1,15	1,18	1,21	1,24	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,39	1,41	1,44	1,46	1,48	1,51	1,53	1,55
50	1,05	1,09	1,12	1,15	1,18	1,21	1,24	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,39	1,42	1,44	1,47	1,49	1,51	1,54	1,56	1,58
52	1,07	1,11	1,14	1,17	1,20	1,23	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,40	1,42	1,45	1,47	1,50	1,52	1,54	1,57	1,59	1,61
54	1,10	1,13	1,16	1,19	1,22	1,25	1,28	1,31	1,34	1,37	1,40	1,42	1,45	1,47	1,50	1,52	1,55	1,57	1,60	1,62	1,64
56	1,12	1,15	1,18	1,22	1,25	1,28	1,31	1,34	1,37	1,39	1,42	1,45	1,48	1,50	1,53	1,55	1,58	1,60	1,63	1,65	1,67
58	1,14	1,17	1,20	1,24	1,27	1,30	1,33	1,36	1,39	1,42	1,45	1,47	1,50	1,53	1,55	1,58	1,61	1,63	1,65	1,68	1,70
60	1,15	1,19	1,22	1,26	1,29	1,32	1,35	1,38	1,41	1,44	1,47	1,50	1,53	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,68	1,71	1,73
62	1,17	1,21	1,24	1,28	1,31	1,34	1,38	1,41	1,44	1,47	1,50	1,52	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,76
64	1,19	1,23	1,26	1,30	1,33	1,37	1,40	1,43	1,46	1,49	1,52	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,76	1,79
66	1,21	1,25	1,28	1,32	1,35	1,39	1,42	1,45	1,48	1,51	1,54	1,57	1,60	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82
68	1,23	1,27	1,30	1,34	1,37	1,41	1,44	1,47	1,51	1,54	1,57	1,60	1,63	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82	1,84
70	1,25	1,29	1,32	1,36	1,39	1,43	1,46	1,50	1,53	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82	1,84	1,87
72	1,26	1,30	1,34	1,38	1,41	1,45	1,48	1,52	1,55	1,58	1,61	1,64	1,67	1,70	1,73	1,76	1,79	1,82	1,84	1,87	1,90
74	1,28	1,32	1,36	1,40	1,43	1,47	1,50	1,54	1,57	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73	1,76	1,78	1,81	1,84	1,87	1,90	1,92
76	1,30	1,34	1,38	1,42	1,45	1,49	1,52	1,56	1,59	1,62	1,66	1,69	1,72	1,75	1,78	1,81	1,84	1,87	1,89	1,92	1,95
78	1,32	1,36	1,40	1,43	1,47	1,51	1,54	1,58	1,61	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,80	1,83	1,86	1,89	1,92	1,95	1,97
80	1,33	1,37	1,41	1,45	1,49	1,53	1,56	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73	1,76	1,80	1,83	1,86	1,89	1,91	1,94	1,97	2,00

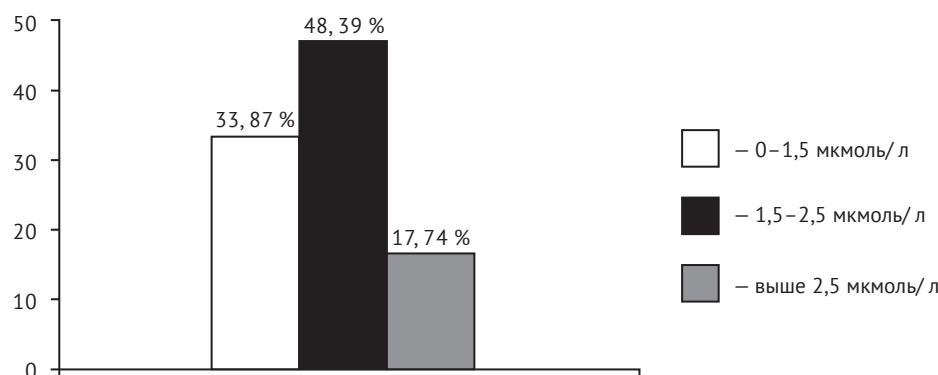


Рис. 3. Распределение больных с ЮИА по группам в соответствии с концентрацией MTX в крови

В ходе нашего исследования 62 детям, получающим MTX, проводилось определение концентрации метотрексата. Полученные результаты можно разделить на 3 основные группы: низкая концентрация (до 1,5 мкмоль/л), средняя концентрация (1,5–2,5 мкмоль/л) и высокая концентрация (выше 2,5 мкмоль/л). В процентном отношении группа детей с концентрацией MTX от 0 до 1,5 мкмоль/л это 21 ребенок (33,87%), от 1,5 до 2,5 мкмоль/л — 30 детей (48,39%) и в группу выше 2,5 мкмоль/л вошло 11 пациентов (17,74%) (рис. 3).

Carol A. Wallace с соавторами разработали критерии неактивной болезни и 2 типов клинической ремиссии болезни. Неактивная болезнь — это отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, связанной с ЮИА, отсутствие обострения увеита, нормальное

СОЭ или СРБ и объективный осмотр, подтверждающий отсутствие активной болезни. Клиническая ремиссия медикаментозная — это состояние неактивной болезни в течение не менее 6 месяцев. Клиническая ремиссия безмедикаментозная — это состояние неактивной болезни в течение 12 месяцев и более после отмены терапии [9].

В группе детей с концентрацией метотрексата от 0 до 1,5 мкмоль/л всего 10 (47,62%) пациентов находятся в состоянии неактивной болезни. В группе пациентов с концентрацией метотрексата от 1,5 до 2,5 мкмоль/л — 22 ребенка (73,33%) с неактивной болезнью, а в группе с высокой концентрацией (выше 2,5 мкмоль/л) 7 пациентов (63,64%) соответствуют критериям неактивной болезни (рис. 4).

Среди 84 детей, включенных в настоящий момент в исследование, по индексу активности заболевания DAS3–55 (65,48%) находятся в ремиссии

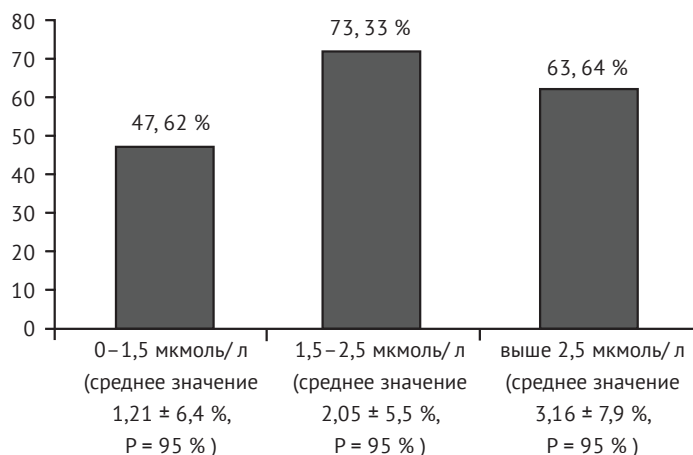


Рис. 4. Отношение детей в состоянии неактивной болезни к общему количеству больных в группах с различной концентрацией метотрексата в крови

(показатель $DAS3 \leq 1,6$), 22 (26,19%) пациента имеют 1-ю степень активности (показатель $DAS3 \leq 2,4$), 6 (7,14%) детей — со 2-й степенью активности ($2,4 DAS3 \leq 3,7$) и всего лишь у 1 (1,19%) ребенка определяется 3-я степень ($DAS3 \uparrow 3,7$) активности заболевания. Индекс $DAS3$ высчитывается по формуле $DAS3 = 0,54 \times RAI + 0,065 \times \text{swollen joints (max 44)} + 0,33 \times \ln(\text{СОЭ мм/ч}) + 0,024$ и активно используется в практике врачей ревматологов для оценки активности заболевания [5].

Проведенное исследование показывает эффективность использования метотрексата (MTX) у детей больных ЮИА и дает основания для использования MTX как препарата выбора при лечении различных форм ЮИА. Также в ходе исследования было выявлено, что среди детей с концентрацией MTX выше 1,5 мкмоль/л значительное количество находится в состоянии неактивной болезни. Можно предположить, что при определении концентрации MTX всем больным с ЮИА, мы сможем прогнозировать эффективность терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // Лечащий врач. — 2011. — № 8 Коллоквиум Педиатрия
2. Aaltonen K., Virkki L., Malmivaara A. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis // Plos ONE. — 2012. — Vol. 7, Issue 1. — P. 1–14
3. Becker M. L., Rose C., Cron R. et al. Effectiveness and Toxicity of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis: Comparison of 2 Initial Dosing Regimens // J. Rheumatol. — 2010. — P. 870–875
4. Beukelman T., Patkar N., Saag K. et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. — 2011. — P. 465–482
5. Fransen J., Stucki G., Van Riel P. Rheumatoid Arthritis Measures // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). — 2003. — Vol. 49, N. 5S. — P. 214–224
6. Khan Z. A., Tripathi R., Mishra B. Methotrexate: a detailed review on drug delivery and clinical aspects // Expert Opin. Drug Deliv. — 2012. — Vol. 9 (2). — P. 151–169
7. Niehues T., Lankisch P. Recommendations for the Use of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis // Pediatric Drugs. — 2006. — P. 347–356.
8. 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. — Vol. 50. — P. 2191–2201
9. Wallace C. A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. — 2006. — P. 279–300
10. Wallace C. A., Sherry D. D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 19. — P. 1604–160.

METHOTREXATE AS DRUG OF CHOICE FOR TREATMENT JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Rokhlina F. V., Novik G. A.

◆ **Resume.** The choice of drug for the basic treatment of juvenile idiopathic arthritis is an urgent problem. The drug of choice is currently the methotrexate. This article provides an overview of the literature on the experience of methotrexate in children, as well as preliminary results of a study evaluating the effectiveness of therapy based on the determination of the concentration of methotrexate in the blood of children.

◆ **Key words:** juvenile idiopathic arthritis; methotrexate; basic treatment; concentration of methotrexate.

◆ Информация об авторах

Рохлина Фаина Валерьевна — аспирант кафедры педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: faina.rokhlina@gmail.com.

Новик Геннадий Айзикович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ga_novik@mail.ru.

Rokhlina Faina — Postgraduate Student, Department of Pediatrics named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. SPbGPMA of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: faina.rokhlina@gmail.com.

Novik Gennadiy — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Pediatrics Dept. named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. SPbGPMA of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ga_novik@mail.ru.