

КОНЦЕНТРАЦІЯ МЕТОТРЕКСАТУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ТА ПІДШКІРНОМУ ВВЕДЕННІ ПРЕПАРАТУ

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

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

Мета: дослідження сироваткових концентрацій метотрексату (МТТ) через 1 годину після його введення у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), при пероральному та підшкірному шляху його введення.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 15 дітей, хворих на ЮРА, віком 9–12 років. У всіх дітей на основі наявності артритів 5 та більше суглобів за перші 6 місяців захворювання був виставлений діагноз поліартриту. Всі діти приймали МТТ в дозі 15 мг/м²/тиждень разом із фолієвою кислотою в дозі 5 мг/тиждень через 24 години після прийому МТТ. Семеро (47,6%) дітей отримували препарат перорально, восьмеро (52,4%) – підшкірно.

Результати. У хворих на ЮРА дітей, у яких застосовувався підшкірний шлях введення МТТ, спостерігалася достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові через одну годину після його застосування порівняно із хворими, що приймали МТТ перорально. У 42,9±18,7% хворих, у яких застосовувався пероральний шлях введення МТТ, через одну годину після його прийому не спостерігалася досягнення концентрації препарату в сироватці крові, яка асоціюється з його клінічною ефективністю. Натомість у всіх (100%) хворих на ЮРА, яким препарат вводився підшкірно, було досягнуто концентрації препарату, яка асоціюється з його клінічною ефективністю.

Висновки. Метотрексат є «золотим стандартом» хворобомодифікуючої терапії хворих на ЮРА. Підшкірний шлях введення препарату дозволяє досягти більших концентрацій його в сироватці крові хворих порівняно із пероральним шляхом введення, що асоціюється із більшою ефективністю терапії та меншою кількістю побічних ефектів.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, метотрексат, підшкірний шлях введення.

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) розглядається як узагальнююче поняття, що об'єднує гетерогенну групу хронічних захворювань суглобів у дітей, що мають різний етіопатогенез та імуногенетичне походження, різну нозологічну належність і неоднозначний прогноз (ILAR, 1997). ЮІА є одним з найбільш поширених хронічних захворювань дитячого віку, його поширеність становить приблизно 1 випадок на 1000 дітей [5]. ЮІА часто зберігається і у дорослому віці, значно впливаючи на якість життя хворих, у тому числі спричиняючи інвалідність [21]. В Україні для статистичної звітності при хронічних захворюваннях суглобів із аутоімунним компонентом для діагнозу використовується термін «ювенільний ревматоїдний артрит» (за МКХ-Х М08.0).

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – це артрит невизначеної етіології, із дебютом у віці молодше 16 років, що триває протягом не менше шести тижнів, при цьому виключені всі інші відомі причини виникнення артритів [13]. Серед хронічних ревматичних захворювань у дітей ЮРА посідає перше місце за показниками захворюваності та поширеності в усьому світі [12]. Захворюваність та поширеність ЮРА серед українських дітей віком 0–17 років, за даними МОЗ України, становить 0,05 та 0,34 на 1000 дитячого населення [1].

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

Оскільки ЮРА є ідіопатичним захворюванням, його етіологічне лікування відсутнє. Основними цілями тера-

пії дітей, хворих на ЮРА, є полегшення симптомів артритів, зменшення інтенсивності запального процесу в суглобах та системних проявів хвороби аж до досягнення стадії безмедикаментозної ремісії, попередження інвалідизації пацієнтів. Нестероїдні протизапальні препарати належать до ліків, що полегшують симптоми при ЮРА (симптомомодифікуюча терапія). Хоча у найбільш легких випадках перебігу ЮРА застосування цієї групи препаратів може бути достатньо для контролю запального процесу у суглобах, монотерапія нестероїдними протизапальними препаратами не попереджує утворення панусу та дегенеративних змін суглобів [11]. З цією метою використовують препарати цитостатичної дії, які пригнічують поділ імунних клітин та в більшості випадків дозволяють попередити ураження тканин суглоба (хворобомодифікуючі протиревматичні препарати). До них відносять метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин та ін. У резистентних до стандартної терапії випадках використовують біологічні агенти, що блокують окремі прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6) [3,5].

Відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит», затвердженого наказом МОЗ України № 832 від 22.10.12, рекомендацій Американської колегії ревматологів, Німецького товариства дитячих ревматологів та Союзу педіатрів Росії, метотрексат (МТТ) є «золотим стандартом» та препаратом вибору серед хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, які призначаються при даному патологічному процесі [2,3,5,6]. Інші протиревматичні препарати даної групи призначаються тільки при непереносимості МТТ. Виняток становить ентезит-асоційований артрит, при якому ефективним є застосування як МТТ, так і сульфасалазину. Нещодавно проведений Katchamart et al. (2010) мета-аналіз ефективності монотерапії ревматоїдного артритів з використанням МТТ та МТТ в комбінації з іншими протиревматичним препаратами

ми не виявив статистично значущих переваг комбінованої терапії [3]. Таким чином, застосування МТТ є основною хворобомодифікуючою терапією дітей, хворих на ЮРА.

Існує декілька механізмів дії МТТ при аутоімунному запальному процесі. Перший пов'язаний із цитостатичною дією препарату. Маючи подібну хімічну будову до молекули фолієвої кислоти, МТТ є її антагоністом. Завдяки цьому, блокуючи дигідрофолатредуктазу, МТТ знижує рівень тетрагідрофолату, який грає важливу роль у синтезі ДНК [16]. Таким чином, МТТ, впливаючи на синтез нуклеїнових кислот, пригнічує перш за все розмноження імунних клітин, у яких найбільш висока інтенсивність поділу та потреба в синтезі ДНК. Найбільш чутливими до препарату є клітини із активною проліферацією, а саме клітини панусу. Іншим механізмом дії МТТ є підвищення рівня аденозину, який, стимулюючи А2а-рецептори на клітинах імунної системи, пригнічує міграцію лейкоцитів у локус запалення, зменшує інтенсивність синтезу ними прозапальних цитокінів, у тому числі ІЛ-1, 2, 6, ФНП-а та стимулювання протизапальних цитокінів ІЛ-4,10 [16]. Перший механізм має значення при застосуванні МТТ в більш високих дозах, а другий — в більш низьких. Оскільки доза препарату при лікуванні ЮРА є відносно низькою порівняно, наприклад, із дозами при лікуванні онкогематологічних захворювань, то вважається, що головну роль у фармакодинаміці МТТ при лікуванні ЮРА відіграє аденозиновий шлях. Це було підтверджено у декількох нестандартних дослідженнях, а саме, беручи до уваги той факт, що кофеїн є блокатором аденозинових рецепторів, а отже теоретично може зменшувати ефективність МТТ, Silke et al. (2000) провели дослідження ефективності терапії МТТ у двох групах хворих на ревматоїдний артрит: в одній групі пацієнти систематично вживали каву, в іншій — не вживали. МТТ був відмінений у 26% хворих першої групи та лише у 2% в другій групі. Причому у 80% пацієнтів першої групи, яким препарат був відмінений, причиною відміни була вказана неефективність МТТ [15].

Дозування при призначенні МТТ розраховується у міліграмах на метр квадратний площі поверхні тіла хворого на тиждень, препарат приймається раз на тиждень в один і той самий день. Дослідження, проведене Міжнародною педіатричною ревматологічною дослідницькою організацією, показало, що застосування МТТ в середній дозі 10 мг/м²/тиждень є ефективним у 72% хворих на ЮРА дітей. У пацієнтів із недостатнім клінічним ефектом від МТТ в попередній дозі підвищення її до 15 мг/м²/тиждень у більшості випадків призводило до виразної позитивної клініко-лабораторної динаміки захворювання. Проте при неефективності МТТ в дозі 10 мг/м²/тиждень не було знайдено статистично достовірних відмінностей між ефективністю препарату в дозі 15 мг/м²/тиждень та 30 мг/м²/тиждень [14]. Тому рекомендована доза МТТ згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» становить від 10 до 20 мг/м²/тиждень, в середньому 15 мг/м²/тиждень [3].

Додатково призначають фолієву кислоту в дозі не менше 5 мг/тиждень в один прийом через 24 години після вживання МТТ [3]. За даними огляду існуючих досліджень, призначення фолієвої кислоти призводить до значного зниження частоти та інтенсивності побічної дії МТТ за відсутності зменшення його ефективності [13].

При призначенні МТТ хворим на ЮРА можна вибрати різні шляхи його введення. Для дітей найчастіше застосовують пероральний шлях, зважаючи на негативне

ставлення дітей до ін'єкційних шляхів введення медикаментозних препаратів. Та все ж альтернативним шляхом залишається парентеральне введення препарату (підшкірне, внутрішньом'язове), особливо за умов, що не дозволяють приймати МТТ per os (побічні дії МТТ з боку ШКТ, неадекватна ефективність). Існує декілька відмінностей при введенні препарату перорально та підшкірно. Перша відмінність стосується побічних ефектів МТТ при різних шляхах введення. Так, крім лейкоцитів, до клітин, що інтенсивно діляться, також належать клітини епітелію травного каналу. При прийомі препарату перорально вся доза МТТ спочатку потрапляє до ШКТ, де препарат знаходиться у високій концентрації, і тільки потім всмоктується до кров'яного русла. З іншого боку, при підшкірному введенні вся доза МТТ спочатку всмоктується до системи циркуляції, і тільки потім невелика її частина з током крові доноситься до кишечника. Схожий недолік перорального застосування препарату існує при дії МТТ на печінку. Відомо, що кров із судинного русла кишечника разом із речовинами, що в ньому всмоктуються, через порталну вену потрапляє спочатку до печінки, а потім через нижню порожнисту вену — до загального кровотоку. Отже при пероральному прийомі МТТ вся доза, що всмокталась у кишечнику, спочатку потрапляє до системи печінкової гемоциркуляції, а при підшкірному введенні — до загального кровотоку, а потім незначна частина дози доноситься кровотоком до судинного русла печінки. З огляду на це при підшкірному застосуванні МТТ можна очікувати меншу частоту та виразність побічних ефектів з боку системи травлення порівняно з пероральним шляхом застосування. Дослідження кількох авторів показали, що частота ураження слизової шлунка та кишечника у вигляді гастродуоденітів, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, функціональних порушень роботи системи травлення та, в меншій мірі, гепатотоксичності достовірно нижча при внутрішньом'язовому та підшкірному застосуванні МТТ в еквівалентних дозах порівняно із пероральним прийомом [4,20].

Друга відмінність стосується фармакокінетики МТТ. У ШКТ всмоктування препарату залежить від переносника фолатів (RFC-1), який експресується на поверхню ентероцитів у незмінній кількості та має властивість «насичуватися» субстратом. При малих дозах МТТ швидкість абсорбції та біодоступність препарату при пероральному та парентеральному шляху введення не відрізняється. Проте при збільшенні дози МТТ, що потрапляє до ШКТ, транспортер «насичується», а швидкість всмоктування та біодоступність — падає, оскільки створюється «черга» молекул МТТ на «послугу» переносника. Останній, маючи незмінну швидкість транспорту, не встигає перенести крізь мембрану ентероциту всю кількість препарату за час його проходження вздовж ділянки всмоктування. Так, наприклад, при пероральному застосуванні МТТ в дозі 7,5 мг/тиждень біодоступність препарату еквівалентна такій при його підшкірному введенні, проте при підвищенні дози до 15 мг/тиждень біодоступність МТТ при пероральному застосуванні порівняно із підшкірним шляхом введення знижується на 30% [16]. Jundt et al. (1993) при порівнянні перорального та підшкірного шляху введення МТТ у хворих на ЮРА дітей при дозі 15 мг/м²/тиждень та більше виявили, що біодоступність препарату відрізнялася на 10–15% на користь підшкірного шляху введення [7]. Подібні дані були отримані в більш сучасному дослідженні Tukova et al. (2009) при порівнянні сироваткових концентрацій МТТ через 1, 2 та 4 години після прийому препарату перорально та при підшкірно-

Статевий та віковий склад, характеристика захворювання в групах хворих на ЮРА залежно від шляху прийому метотрексату

Характеристики груп	Діти, хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Кількість хлопчиків	4 (57,1±18,7%)	4 (50±17,7%)
Кількість дівчаток	3 (42,9±18,7%)	4 (50±17,7%)
Середній вік хворих, роки	11,7±0,95	12,0±1,0
Середній вік дебюту ЮРА, роки	7,9±1,3	7,6±1,2
Середній термін перебігу хвороби, роки	3,9±0,5	4,6±0,55
Середня кількість залучених суглобів	9,9±2,1	11,4±1,7

Розподіл хворих на ЮРА з різними шляхами введення метотрексату за ступенем активності захворювання на момент обстеження

Ступінь активності ЮРА	Діти хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Перший	5 (71,4±17,1%)	6 (75,0±15,3%)
Другий	2 (28,6±17,1%)	2 (25,0±15,3%)

му його введенні [18]. При переході дітей, що вживали МТТ перорально в дозі 10–15 мг/м²/тиждень, на еквівалентну дозу препарату підшкірно концентрація МТТ в сироватці крові через 1 годину зростала на 11–15%. При цьому Wallace et al (1989) показали пряму залежність концентрації МТТ в сироватці крові через 1 годину після прийому препарату та його ефективності у пацієнтів, хворих на ЮРА [19].

Оскільки середньою дозою, в якій МТТ застосовується у дітей, є 15 мг/м²/тиждень, а інколи дозування підвищується до 20 мг/м²/тиждень, використання підшкірної форми МТТ може бути доцільнішим через кращі фармакокінетичні показники. Крім того, діти досягають площі поверхні тіла в 1 м² приблизно у 9 років, а отже після цього віку середня абсолютна доза МТТ у хворих на ЮРА стає 15 мг/тиждень та більше. Тому з точки зору абсолютного дозування МТТ у дітей, хворих на ЮРА, доцільним стає застосування підшкірного шляху введення препарату вже з дев'ятирічного віку.

При дослідженні рівнів МТТ в сироватці крові дітей, хворих на ЮРА, через 1 годину після прийому препарату було показано, що існує високий ступінь кореляції між сироватковою концентрацією МТТ, більшою за 0,6 мкмоль/л, та ефективністю препарату [19]. Автори зробили висновок, що висока ймовірність ефективності МТТ у дітей, хворих на ЮРА з поліартритом, існує при його концентрації в сироватці крові пацієнтів через 1 годину після прийому 0,6 мкмоль/л та більше незалежно від шляху введення.

Нами не знайдено в літературі досліджень порівняння частоти досягнення мінімального порогу сироваткової концентрації МТТ, що асоціюється із високою його ефективністю у хворих на ЮРА дітей при пероральному та підшкірному застосуванні. Тому *метою* нашої роботи стало дослідження сироваткових концентрацій МТТ через 1 годину після його введення у дітей, хворих на ЮРА, при пероральному та підшкірному шляху його введення.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 15 дітей, хворих на ЮРА, віком 9–12 років. Діагноз був встановлений згідно з критеріями Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій [13]. У всіх дітей на основі наявності артриту 5 та більше суглобів за перші 6 місяців захворювання був виставлений діагноз поліартриту. Всі діти приймали МТТ

в дозі 15 мг/м²/тиждень разом із фолієвою кислотою в дозі 5 мг/тиждень через 24 години після прийому МТТ. Пацієнти із супутніми захворюваннями ШКТ не входили у дослідження для виключення впливу останніх на всмоктування МТТ в кишечнику. Хворі були розподілені на дві групи за шляхом прийому МТТ. Семеро (47,6%) дітей отримували препарат перорально, восьмеро (52,4%) – підшкірно. Єдиним препаратом МТТ на Україні, який може вводитися підшкірно або внутрішньом'язово та дозволений для використання у дітей, є препарат «Методжект». Тому в останньому випадку використовували препарат Методжект.

Статеві та вікові характеристики хворих наведена в таблиці 1. Як видно з таблиці, групи хворих на ЮРА, що отримували МТТ пероральним та підшкірним шляхом введення, не відрізнялися за статевими та віковими характеристиками. Крім того, в обох групах спостерігалися однакові середні показники віку дебюту захворювання та терміну перебігу хвороби. У групі хворих, що отримували МТТ підшкірно, спостерігалася тенденція до більшої середньої кількості залучених у патологічний процес суглобів, проте статистично достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Всім хворим на основі даних клініко-лабораторних методів дослідження встановлювали ступінь активності захворювання відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів [5]. Розподіл хворих на ЮРА в обох групах за ступенем активності хвороби на момент обстеження наведений у таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2, розподіл хворих на ЮРА в обох групах за ступенем активності на момент обстеження достовірно не відрізнявся.

Усі хворі першої групи вживали МТТ в два прийоми через 12 годин на тиждень о восьмій годині вечора та восьмій годині ранку. В день дослідження МТТ приймався до їжі для виключення впливу процесів травлення на всмоктування препарату в кишечнику. Через 1 годину після введення МТТ підшкірно або прийому препарату перорально проводили забір крові з ліктьової вени. Методом центрифугування виділялася сироватка крові та протягом не більше 40 хвилин проводили дослідження її на концентрацію МТТ. Аналіз проводився методом поляризаційної імуофлюоресценції із використанням наборів Methotrexate II фірми Abbott Laboratories, США.

МЕТОДЖЕКТ (МЕТОЈЕСТ)

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

Показання.

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

Противоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

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

Тривалість всього курсу лікування визначає лікар.

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

Дорослі хворі на ревматоїдний артрит.

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

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

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижнева доза може бути збільшена до 20 мг/м² поверхні тіла/тиждень.

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

Хворі на псоріаз і псоріазний артрит.

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

Побічні реакції.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

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

Упаковка.

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

На всі фасування нанесено позначки градації.

* Більш детальна інформація міститься в ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування препарату

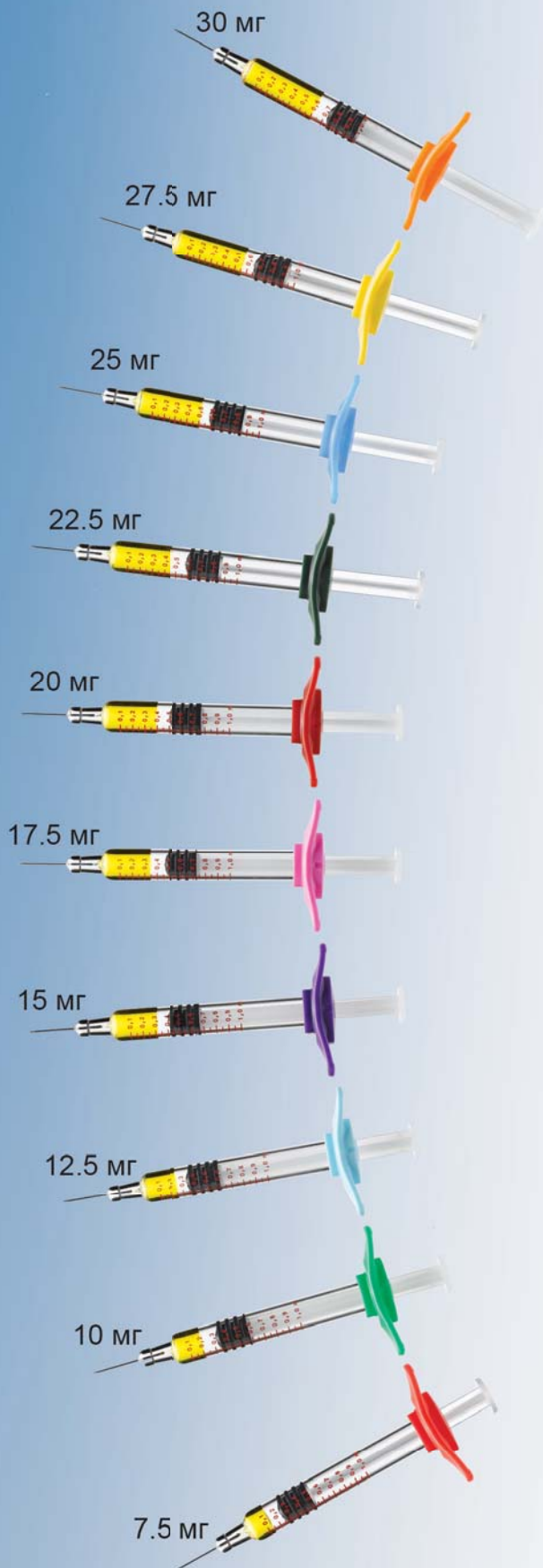
Інформація предназначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Медак Україна ТОВ

«Медак Украина» тел. +38 044 499 37 55 www.medac.ua

**meto
ject**®

Улучшая золотой стандарт



Середня концентрація метотрексату в сироватці крові хворих на ЮРА через 1 годину після прийому препарату залежно від шляху введення

Показник	Діти, хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Рівень МТТ у сироватці крові через 1 годину після введення препарату, мкмоль/л	0,6±0,018	0,65±0,010*

Примітка: * – достовірна різниця між середньою концентрацією метотрексату в сироватці крові хворих на ЮРА через 1 годину після прийому препарату в групі пацієнтів, яким метотрексат застосовували підшкірно, порівняно із групою із пероральним шляхом його введення ($p < 0,05$).

Частота досягнення мінімальної ефективної концентрації МТТ в сироватці хворих на ЮРА через 1 годину після введення препарату залежно від шляху введення

Кількість хворих	Діти, хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Концентрація МТТ у сироватці крові $< 0,6$ мкмоль/л	3 (42,9±18,7%)	0
Концентрація МТТ у сироватці крові $\geq 0,6$ мкмоль/л	4 (57,1±18,7%)	8 (100%)

Результати дослідження та їх обговорення

Середні рівні МТТ у сироватці крові хворих на ЮРА через 1 годину після прийому препарату залежно від шляху введення наведені в таблиці 3. Як видно із даних таблиці, середня концентрація МТТ в сироватці крові хворих на ЮРА через 1 годину після прийому препарату в групі пацієнтів із підшкірним шляхом введення була достовірно вищою за таку в групі хворих із пероральним шляхом застосування препарату. Причому в другій групі середня концентрація була вище на 8,3%. Зважаючи на пряму кореляцію наведеного показника з ефективністю терапії МТТ [19], для підвищення клінічного ефекту при застосуванні препарату перорально може знадобитися підвищення дози порівняно із підшкірним шляхом введення, що може збільшити побічні ефекти МТТ в першому випадку.

Нами також оцінювалася частота досягнення мінімальної ефективної концентрації МТТ в сироватці хворих на ЮРА через 1 годину після введення препарату згідно з дослідженням Wallace et al (1989) [19]. Як видно із даних таблиці 4, у 3(42,9±18,7%) з 7 хворих на ЮРА, що приймали МТТ перорально, концентрація препарату в сироватці крові, що асоціюється із клінічною його ефективністю, не була досягнута. З іншого боку, у всіх хворих на ЮРА дітей, що отримували МТТ підшкірним шляхом, концентрація препарату в сироватці крові через 1 годину після введення перевищила 0,6 мкмоль/л. Отже, у деяких пацієнтів, що приймали МТТ перорально, з точки зору порогу мінімальної ефективної концентрації, в майбутньому може знадобитися підвищення дози препарату для досягнення достатнього клінічного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

- Бережний В. В. Стан надання кардіоревматологічної допомоги дітям України за 2009 р. / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, І. В. Роменкевич // Совр. педиатрия. — 2010. — № 5 (33). — С. 14—18.
- Детская ревматология / под. ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 236 с.
- Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит: наказ МОЗ України № 832 від 22.10.12. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Марушко Т. В. Вплив метотрексату в залежності від способу його введення на стан слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з ЮРА / Т. В. Марушко, Герман Е. Б., Андреев С. А. // Укр. ревматол. журн. — 2012. — № 47(1). — С. 13—15.
- 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. — 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 465—482.
- Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis / Dueckers G. [et al.] // Clinical Immunology. — 2012. — Vol. 142. — P. 176—193.
- A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing / Jundt J. W.,

- Browne B. A., Fiocco G. P. [et al.] // Journal of Rheumatology. — 1993. — Vol. 20. — P. 1845—1849.
8. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis / Katchamart W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008495. DOI: 10.1002/14651858.CD008495
 9. Killeen O. G. In juvenile idiopathic arthritis, is folate supplementation effective against methotrexate toxicity at the expense of methotrexate's efficacy? / O. G. Killeen // Archive of Diseases in Children. — 2004. — Vol. 23. — P. 537—538.
 10. Malleson P. N. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry / P. N. Malleson, M. Y. Fung, A. M. Rosenberg // Journal of Rheumatology. — 1996. — Vol. 23. — P. 1981—1987.
 11. Oen K. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975—1992: cycles in incidence / K. Oen, M. Fast, B. Postl // Journal of Rheumatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 745—750.
 12. Pelkonen P. M. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: nationwide prospective study in Finland / P. M. Pelkonen, H. J. Jalanko, R. K. Lantto // Journal of Rheumatology. — 1994. — Vol. 21 (11). — P. 2143—2146.
 13. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. [et al.] // Journal of Rheumatology. — 2004. — Vol. 31. — P. 390—392.
 14. 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 / Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. [et al.] // Annals of Rheumatic Diseases. — 2002. — Vol. 61. — P. 60.
 15. The effects of caffeine ingestion on the efficacy of methotrexate / Silke C., Murphy M.S., Buckley T. [et al.] // Rheumatology. — 2000. — Vol. 40. — P. 34.
 16. Tian H. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / H. Tian, B. N. Cronstein // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. — 2007. — Vol. 65 (3). — P. 168—173.
 17. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota, 1960—1979 / Townner S. R., Michet C. J. Jr., O'Fallon W. M. [et al.] // Arthritis and Rheumatism. — 1983. — Vol. 26. — P. 1208—1213.
 18. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis / Tukova J., Chladek J., Nemcov? D. [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2009. — Vol. 27(6). — P. 1047—1053.
 19. Wallace C. A. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis / C. A. Wallace, W. A. Bleyer, D. D. Sherry // Arthritis and Rheumatism. — 1989. — Vol. 32(6). — P. 677—681.
 20. Wegrzyn J. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis / J. Wegrzyn, P. Adeleine, P. Miossec // Annals of Rheumatic Diseases. — 2004. — Vol. 63. — P. 1232—123.
 21. Zak M. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study / M. Zak, F. K. Pedersen // Rheumatology [Oxford]. — 2000. — Vol. 39. — P. 198—204.

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕТОТРЕКСАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ И ПОДКОЖНОМ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

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

Цель: исследование сывороточных концентраций метотрексата (МТТ) через 1 час после его введения у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), при пероральном и подкожном пути его введения.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 15 детей, больных ЮРА, в возрасте 9—12 лет. У всех детей на основании наличия артрита 5 и больше суставов в первые 6 месяцев заболевания был выставлен диагноз полиартрита. Все дети принимали МТТ в дозе 15 мг/м²/неделю вместе с фолиевой кислотой в дозе 5 мг/неделю через 24 часа после приема МТТ. Семеро (47,6%) детей получали препарат перорально, восьмеро (52,4%) — подкожно.

Результаты. У больных ЮРА детей, у которых применялся подкожный путь введения МТТ, наблюдалась достоверно более высокая концентрация препарата в сыворотке крови через один час после его применения по сравнению с больными, принимавшими МТТ перорально. У 42,9±18,7% больных, у которых применялся пероральный путь введения МТТ, через один час после его приема не наблюдалось такой концентрации препарата в сыворотке крови, которая ассоциируется с его клинической эффективностью. В то же время у всех (100%) больных, которым препарат вводился подкожно, была достигнута концентрация препарата, ассоциирующаяся с его клинической эффективностью.

Выводы. Метотрексат является «золотым стандартом» болезньюмодифицирующей терапии больных ЮРА. Подкожный путь введения препарата позволяет достичь больших концентраций его в сыворотке крови больных сравнительно с пероральным путем введения, что ассоциируется с большей эффективностью терапии и меньшей частотой побочных эффектов.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, метотрексат, подкожный путь введения.

CONCENTRATION OF METHOTREXATE IN BLOOD SERUM IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS AT ORAL AND SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION WAY OF PREPARATION

V.V. Berezhnoi, T.V. Marushko

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

Purpose: To study the serum concentrations of methotrexate (MTT) at 1 hour after administration in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA), it oral and subcutaneous administration way.

Patients and methods. A total of 15 children with JRA, aged 9—12 years were under observation. In all children at presence of arthritis 5 or more joints during the first 6 months of disease the arthritis is diagnosed. All the children received a dose of 15 MTT mg/m²/week together with folic acid at a dose of 5 mg/week, 24 hours after administration of MTT. Seven (47.6%) children received the drug orally, eight (52.4%) — by the way of subcutaneous administration.

Results. In children with JRA, who has subcutaneous administration way of MTT in comparison with children, who are used oral MTT the significantly higher concentration of the preparation in the serum one hour after application is observed. In 42,9±18,7% of patients, who are used the oral administration way of MTT one hour after its reception was no such concentration of preparation in the blood serum, which is associated with its clinical efficacy. At the same time the subcutaneous administration of the preparation is reached it concentration and associated with its clinical efficacy in (100%) patients.

Conclusions. Methotrexate is the «gold standard» of disease-modifying therapy for patients with JRA. The subcutaneous administration way of preparation allow achieving its high concentrations in the blood serum of patients in comparison with oral administration way, which is associated with greater effectiveness of therapy and less frequent side effects.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, methotrexate, subcutaneous administration way.