

P332

Опыт применения метотрексата внутрь и парентерально у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

BetulSozeri¹, Amra Adrovic², Nuray Aktay Ayaz³, Serife GulErcan³, Hacer Arikan¹, Asli Kaplan², Kenan Barut², Mustafa Cakan³, Sezgin Sahin², Ozgur Kasarcorur²

¹ Детская ревматология, Университет медицинских наук, Стамбул, Учебно-исследовательская больница Умрание, Стамбул, Турция; ² Детская ревматология, медицинский факультет Церрапаша, Стамбульский университет, Стамбул, Турция; ³ Педиатрическая ревматология, Университет медицинских наук, Учебно-исследовательская больница им. Султана Сулеймана, Стамбул, Турция.

Почтовый адрес: BetulSozeri

Pediatric Rheumatology 2017, 15(Suppl 2):P332

Введение: Метотрексат (MTX) - основной болезнь-модифицирующий препарат для лечения ревматоидного артрита (БМАРП) при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Его эффективность для терапии ЮИА установлена в начале 1990х гг. MTX облегчает состояние примерно 70% пациентов. Тем не менее, большинство больных ЮИА, принимающих MTX, испытывают его побочные эффекты, включающие желудочно-кишечные расстройства и изменения поведения.

Цели: Целью данного исследования было определить распространенность непереносимости MTX в многоцентровой когорте детей с ЮИА и оценить различия в профилях непереносимости.

Методы: Проведено перекрестное исследование пациентов с ЮИА, получающих MTX. Основным оцениваемым показателем была непереносимость MTX, определенная с помощью утвержденного опросника по шкале степени непереносимости метотрексата (MISS - Methotrexate Intolerance Severity Score). Сравнивали распространенность непереносимости MTX при его введении подкожно (п/к) и перорально (п/о).

Результаты: Среди участников 189 пациентов с ЮИА, 124 (65,6%) из которых были девочками. Средний возраст начала заболевания составил $7,3 \pm 4,8$ г, возраст на момент начала исследования - $10,2 \pm 4,4$ г. Медиана длительности ЮИА (квартили от первого до третьего) составила 12 (10-42) мес.. Большая часть больных ЮИА имела олигоартикулярный артрит (54%).

Непереносимость MTX (оценка ≥ 6 по крайней мере одного ожидаемого, ассоциативного или поведенческого симптома) присутствовала у 67 (35,5%) пациентов. Большинство случаев непереносимости зафиксированы среди девочек (60%), различия были статистически значимы ($p = 0,038$). Средний возраст в данной группе был на 10,7 года выше, чем у в группе с хорошей переносимостью (9,4 года) ($p = 0,046$).

Средний балл MISS в группе п/к введения был выше, чем средний балл в группе с приемом п/о ($p < 0,05$). Поведенческие симптомы (беспокойство, плач, раздражительность и отказ от метотрексата) чаще встречались у детей, принимающих метотрексат п/о.

Непереносимость MTX была выше у тех, кто принимал лекарство натошак, а не после приема пищи ($P = 0,01$). Кроме того, уровень образования матери у пациентов с непереносимостью был ниже, чем у больных с хорошей переносимостью.

Распространенность непереносимости MTX была высокой в медицинских учреждениях ($p = 0,02$), но это не влияло на режим применения ($p = 0,46$).

Заключение: В исследованной когорте частота непереносимости MTX была выше у пациентов, принимавших препарат натошак, п/к и среди старшей возрастной группы.

Тем не менее, учитывая перекрестный дизайн исследования, результаты следует интерпретировать с осторожностью. Для формирования убедительных рекомендаций относительно пути введения MTX необходимо проведение контролируемых

рандомизированных проспективных исследований с участием детей и подростков.

Раскрытие материальной заинтересованности

Не раскрыто.

P333

Метотрексат при ЮИА: устойчивость ранней ремиссии достигается при подкожном введении

Sarka Fingerhutova¹, Katerina Kobrova¹, Dita Cebecauerova¹, Radoslav Srp¹, Jana Franova², Dana Nemcova¹, Michal Uher³, Pavla Dolezalova¹

Отделение педиатрии и подростковой медицины, Пражская университетская больница общего профиля, Чешская Республика, Прага, Чешская Республика; ² Университетская больница Брно, Брно, Чешская Республика; Институт биостатистики и анализа медицинского факультета и научного факультета Университета им. Масарика, Брно, Чешская Республика.

Почтовый адрес: Radoslav Srp

Детская ревматология 2017, 15(приложение 2) - Pediatric Rheumatology 2017, 15(Suppl 2):P333

Введение: Опубликовано ограниченное число данных о влиянии дозы и пути введения метотрексата (MTX) на эффективность и переносимость у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА).

Цели: Авторы стремились зафиксировать отдаленные результаты применения MTX у когорты пациентов с неактивным заболеванием в результате монотерапии данным препаратом в течение 24 мес..

Методы: Критерием включения в исследование было показание для новой терапии MTX с целью лечения активного артрита у пациентов с подтвержденным ЮИА младше 18 лет. Отобранных пациентов проспективно осматривали каждые 3 мес. в течение 1 года, а затем ежемесячно в течение 6 мес., используя стандартизированные шкалы ответа на лечение (показатель активности заболевания ювенильным артритом (JADAS) 71) и нежелательных явлений (лабораторный мониторинг, шкале степени непереносимости метотрексата (MISS)). Непереносимостью MTX считалось значение MISS ≥ 6 .

Результаты: из исходной когорты с 55 пациентами (1) трое стали получать уход под контролем остальных 52 пациентов (35 девочек, средний возраст 5,3 года, IQR 2,8; 10,6) проспективно наблюдали в течение периода с медианой в 32 (IQR 28; 40) мес.. Из них 34 (65%) достигли неактивного заболевания (JADAS <1) в среднем в течение 6 (IQR 4; 11) мес. лечения со средней еженедельной дозой MTX 14,4 мг/м² с п/к введением в 27 (79%) случаях. При последнем наблюдении у 20/34 пациентов (59%) сохранялась ремиссия заболевания, в то время как 9 из них все еще вводили MTX, а 11 не получали лечения. Из оставшихся 14/34 пациентов (41%), достигших подавления активности ЮИА с MTX, но имевших обострение при последнем наблюдении, только у одного ребенка рецидив развился на прежней дозе MTX, в то время как у остальных 13 детей рецидив зафиксирован после отмены/снижения дозы MTX или перехода от п/к к п/о введению. Затем их лечение усиливали в индивидуальном порядке (с возвратом к п/к введению, большей дозе MTX и/или добавлению биологических препаратов). Непереносимость MTX с MISS ≥ 6 через 24 и 36 месяцев наблюдения во всей когорте, обнаружена у 9 из 44 (20%) и ни у одного из 13 пациентов, все еще получавших MTX при последнем наблюдении, соответственно. После первого года терапии непереносимость MTX привела к его отмене только у 3/52 пациентов.

Заключение: В данном дополнении к ранее опубликованному исследованию авторы задокументировали более отдаленные результаты подгруппы пациентов с хорошим ответом на монотерапию MTX, которые достигли раннего подавления активности заболевания в основном на фоне парентерального введения препарата. В данной когорте больных ЮИА ремиссия сохранялась почти у двух третей пациентов после более 2,5 лет наблюдения. Также отмечено, что примерно в 20% случаев непереносимость MTX не оказывала существенного

влияния на исход данной монотерапии. Полученные результаты подтверждают текущий подход к терапии МТХ, заключающийся в предпочтительном использовании парентерального МТХ с первых дней лечения в дозе около 15 мг/м².

(1) Fráňová J et al. Эффективность метотрексата, но не его непереносимость, связана с дозой и способом введения. Детская ревматология 2016 - Ped Rheumatol 2016, 14:36

При поддержке гранта NT149-3/2013

Раскрытие материальной заинтересованности

Не раскрыто.

P334

Новая многообещающая система для введения метотрексата больным ЮИА в виде трансдермального гидрогелевого микроиглового пластыря

Ismail A. Tekko^{1,2}, Ryan F. Donnelly¹, Helen McCarthy¹, James McElroy¹, Madeleine Rooney²

¹Школа фармации, Королевский университет Белфаста, Белфаст, Великобритания; ²Центр экспериментальной медицины, Королевский университет Белфаста, Белфаст, Великобритания

Почтовый адрес: Ismail A. Tekko

Детская ревматология 2017, 15(приложение 2) - Pediatric Rheumatology 2017, 15(Suppl 2):P334

Введение: Метотрексат (МТХ) - основа лечения ювенильного идиопатического артрита во всем мире [1], однако существующие системы доставки данного лекарственного средства (пероральные и подкожные) все еще причиняют неудобства и вызывают тяжелые побочные эффекты [2]. Трансдермальный путь введения - привлекательный альтернативный способ доставки МТХ, однако внешний слой кожи представляет собой преграду для его трансдермального проникновения (МТХ гидрофилен, и его log P равен -1,85). В предыдущем исследовании in-vitro [3] разработана новая матрица микроигл (HF-MNs - hydrogelforming microneedles) на основе ПВА (поливинилалкоголя) - многообещающая эффективная система трансдермальной доставки МТХ. Тем не менее, ее применение в условиях in vivo (крысиная модель) предполагает дальнейшую оптимизацию для формирования более жестких и прочных микроигл и особого дизайна пластырей.