

# Метотрексат: *информация для пациентов*

*Информация предназначена для медицинских специалистов.*

*Перед назначением препарата обязательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению*

Данная брошюра разработана при участии специалистов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (г. Москва) и содержит основную информацию по подкожному введению метотрексата при ревматоидном артрите.

В ней также рассмотрены важные вопросы, которые необходимо знать при лечении детей и подростков.

### ***Что такое ревматоидный артрит?***

Ревматоидный артрит – это частое хроническое воспалительное ревматическое заболевание, которое характеризуется поражением суставов (артрит) и внутренних органов. Заболеть ревматоидным артритом может и ребенок, и пожилой человек, но чаще всего недуг поражает женщин 40–50 лет.

Ревматоидный артрит – тяжелое бремя как для самого больного и его близких, так и для общества в целом. Болезнь поражает людей трудоспособного возраста, ограничивая их физическую активность. Деформация и нарушение функции суставов развиваются довольно быстро – в первые 2 года после начала ревматоидного артрита. Без эффективного лечения через 10 лет около трети больных становятся инвалидами. Очень часто больные чувствуют себя беспомощными из-за боли, слабости, неспособности к самообслуживанию. Это нередко приводит к хроническому стрессу и депрессии.



### **Каковы причины развития ревматоидного артрита?**

До сих пор неясно, почему развивается заболевание. Вероятно, это связано с действием многих факторов. Известно, что некоторые люди генетически предрасположены к ревматоидному артриту, но важно знать, что болезнь не передается от родителей к детям. У некоторых пациентов ревматоидный артрит начинается после перенесенной инфекции. Другой существенный фактор, который может провоцировать развитие заболевания, – сильный эмоциональный стресс. Доказано также, что курение, плохое состояние зубов (пародонтит) увеличивают риск развития ревматоидного артрита. Однако у большинства больных первые симптомы появляются без видимой причины, на фоне полного здоровья.

Ученым удалось понять многие механизмы развития ревматоидного артрита. Его сущность состоит в нарушении функции иммунной системы. Некоторые клетки иммунной системы начинают вырабатывать слишком много веществ (медиаторов), вызывающих воспалительную реакцию и, как следствие, возникают боль и повреждение собственных тканей организма. Для пациента очень важно понять: в основе ревматоидного артрита лежит не «пониженный иммунитет», а избыточная, слишком активная реакция иммунной системы. Поэтому основная цель лечения – уменьшение чрезмерной активности «иммунных» клеток и продукции ими вредных для организма веществ.

Ревматоидный артрит может приводить к деформации и нарушению функции любых суставов, негативно влиять на работу многих жизненно важных органов и систем организма. Это системное воспалительное заболевание, которое поражает весь организм, а не только суставы. Прогрессирование болезни при отсутствии правильного лечения происходит быстро.

### **Каковы симптомы ревматоидного артрита?**

Первыми основными признаками болезни являются боль, припухлость и скованность суставов кистей (чаще симметрично), повышенная утомляемость, депрессия. Эти симптомы особенно выражены в утренние часы. Иногда беспокоят субфебрильная температура и похудание. У некоторых пациентов первыми могут поражаться суставы ног. Эти признаки ревматоидного артрита легко спутать с симптомами других ревматических и неревматических заболеваний. Поэтому точный диагноз может установить только врач-ревматолог на основе детального клинического осмотра пациента, инструментального обследования и показателей лабораторных анализов. Существуют лабораторные нарушения, характерные для ревматоидного артрита, которые позволяют заподозрить болезнь на самых ранних стадиях.

### **Что происходит, когда болезнь прогрессирует?**

Прогрессирование болезни приводит к разрушению хряща и костей суставов, поражению сухожилий и мышц вокруг воспаленного сустава. Кроме того, ревматоидный артрит нередко вызывает поражение жизненно важных внутренних органов и увеличивает вероятность развития других заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

### **Какова основная цель лечения ревматоидного артрита?**

Основная цель медикаментозной терапии – затормозить и, возможно, остановить прогрессирование болезни, сохранить функцию суставов, уменьшить боль и улучшить качество жизни пациента. В основе лечения ревматоидного артрита лежит применение базисных противовоспалительных

препаратов (БПВП). Их объединяет способность в большей или меньшей степени за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета. Наиболее эффективным из базисных противовоспалительных препаратов является метотрексат.

### **Что может помешать эффективному лечению?**

Есть больные, которые с недоверием и предубеждением относятся к любой лекарственной терапии. Многие пациенты боятся возникновения нежелательных явлений при приеме препаратов. Нередко они вспоминают, что кто-то из родных или знакомых пострадал не от болезни, а от приема лекарств. Врач должен помочь преодолеть эти опасения. Во-первых, важно объяснить, что боязнь нежелательных эффектов обычно не обоснована, что при грамотном лечении их можно свести к минимуму. Во-вторых, пациент должен осознать, что прогрессирование ревматоидного артрита в любом случае гораздо хуже, чем возникновение нежелательных эффектов от проводимого лечения.

Есть больные, которые полагают, что они слишком заняты на работе, что им некогда постоянно наблюдаться и лечиться. В этом случае очень важно донести до больного простую мысль: запущенная болезнь может заставить его вообще прекратить профессиональную деятельность и даже привести к смерти из-за высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, инсульт) и других заболеваний.

Бывает, что больной впадает в панику и депрессию, узнав о своем диагнозе. Тогда врач должен, внимательно выслушав его, постараться объяснить, что своевременное грамотное лечение позволяет контролировать болезнь и избежать инвалидности.

Есть еще одна категория больных – те, кто любят запастись множеством лекарств, ориентируясь на их рекламу (как правило, недобросовестную). Очень важно убедить таких пациентов, что самолечение «под руководством» рекламы может только навредить.

Как показывает практика, многие пациенты при возникновении первых симптомов артрита долго занимаются самолечением или обращаются к врачам других специальностей (терапевтам, хирургам, травматологам, неврологам). Поэтому установление диагноза, а следовательно, и назначение лечения затягиваются – иногда на год, а то и больше. За это время в воспалительный процесс могут быть вовлечены новые суставы, начнется формирование необратимых изменений в суставах и, что самое неприятное, может развиться устойчивость к терапии.

Самое важное, что должен всегда помнить пациент: при наличии боли и припухания суставов необходимо как можно скорее обратиться к ревматологу.

«Подводные камни» лечения ревматоидного артрита:

- не проводится контроль безопасности лечения (оценка самочувствия, контрольные анализы);
- пациент пропускает прием препарата;
- пациент не знает, сколько нужно ждать эффекта и рано прерывает лечение;
- пациент прекращает прием эффективного препарата при развитии неопасных нежелательных явлений, вместо того чтобы временно прекратить прием или изменить дозу препарата;
- лечение на основе рекламы, по совету знакомых и т. д.;
- лечение привело к положительному результату (ремиссии) – и пациент прекращает лечение.
- плохая приверженность к лечению и к регулярному приему препаратов, – как правило приводит к прогрессированию или обострению заболевания.

## **Медикаментозное лечение ревматоидного артрита**

Медикаментозная терапия является основным методом лечения ревматоидного артрита. Другие методы лечения – физиотерапия, диета, лечебная физкультура – очень важны, но используются только как дополнительные и мало влияют на исход болезни. Возможность полного излечения пациента с достоверным ревматоидным артритом маловероятна.

В настоящее время ревматологами Европы (EULAR; Европейская противоревматическая лига) и России (APP; Ассоциация ревматологов России) разработана программа «Лечение до достижения цели» (“Treat to target”). Она основана на том, что у большинства больных, в первую очередь недавно заболевших, основной целью лечения должно быть достижение стойкой клинической ремиссии.

Основные принципы этой программы, которые должен знать каждый пациент, таковы:

- 1) лечение ревматоидного артрита осуществляется врачом-ревматологом;
- 2) решение о характере терапии должно приниматься пациентом и врачом совместно;
- 3) наиболее важная задача лечения – максимально долго сохранить нормальное самочувствие больного. Это может быть достигнуто при контроле симптомов ревматоидного артрита, таких как боль, воспаление, скованность, утомляемость. Для этого нужно подавить воспаление, вызывающее повреждение суставов и костей, сохранить их нормальную функцию;
- 4) эффективность лечения во многом зависит от регулярной оценки выраженности воспаления врачом, который при необходимости должен незамедлительно скорректировать терапию.

Успеху лечения при ревматоидном артрите могут способствовать многие факторы. Часть их зависит от врача. Это его квалификация, позволяющая рано распознать заболевание и незамедлительно начать лечение, умение контролировать ход лечения (оценка параметров тяжести и прогрессирования заболевания), поддержать и укрепить желание пациента лечиться. Не менее важны факторы, которые зависят от пациента – настрой на лечение (приверженность), доверие к медицинским работникам (врачам и медсестрам). И, конечно, одно из главных условий успеха терапии – строгое соблюдение пациентом рекомендаций, касающихся образа жизни и правил лечения тем или иным лекарством.



## **Какие препараты используются для лечения ревматоидного артрита?**

Для лечения ревматоидного артрита используют комплекс препаратов. С одной стороны, это симптоматические лекарственные средства (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП – и глюкокортикоиды – ГК), с другой – препараты, влияющие на патогенез болезни: базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические (ГИБП) препараты.

## **Терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)**

Симптоматическая терапия ревматоидного артрита, конечно, очень важна, но повторим: она не может существенно повлиять на прогноз болезни. В основе лечения ревматоидного артрита лежит применение БПВП. К ним относят большое число разнообразных лекарственных средств. Все БПВП объединяет способность подавлять «иммунное» воспаление, которое приводит к разрушению суставов при ревматоидном артрите.

Согласно рекомендациям APP, EULAR и ACR (Американская Коллегия Ревматологов), «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита является метотрексат. Его с успехом в течение многих лет применяют более 80% пациентов, страдающих ревматоидным артритом (и другими воспалительными артритами) во всех странах мира. Это очень эффективный противовоспалительный препарат, который хорошо сочетается с другими лекарствами, применяемыми для лечения ревматоидного артрита, и усиливает их действие. Именно поэтому его чаще всего назначают первым из всех БПВП в качестве единственного лекарственного средства (монотерапия). Не так давно в клиническую практику вошла подкожная форма метотрексата (Методжект), которая у многих больных более эффективна, чем таблетированная, и значительно лучше переносится. Для снижения риска развития нежелательных реакций при лечении метотрексатом необходим постоянный прием фолиевой кислоты. Метотрексат – не только эффективный, но и очень удобный для больных препарат, его принимают один раз в неделю.

К БПВП относятся также лефлуномид, сульфасалазин, но их рекомендуют назначать только пациентам, у которых имеются противопоказания для лечения. Еще один препарат – гидроксихлорохин – может применяться только в комбинации с метотрексатом.

Действие всех БПВП развивается постепенно (за 1,5–2 мес), но при этом, как правило, бывает очень стойким. Для сохранения достигнутого улучшения эти препараты нужно принимать длительно, при необходимости в течение всей жизни. В целом лечение хорошо переносится, однако требует постоянного контроля, который позволяет предупредить возможные осложнения. Для улучшения действия БПВП и снижения риска развития осложнений пациенты должны отказаться от курения и избыточного употребления алкоголя, а также контролировать массу тела.

## **Для чего применяется метотрексат?**

Метотрексат в настоящее время признан наиболее эффективным препаратом из всех стандартных БПВП, применяющихся для лечения ревматоидного артрита.

При отсутствии противопоказаний (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение метотрексатом следует начинать с дозы 10–15 мг в неделю с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 недели) до 25–30 мг в неделю в зависимости от эффективности и переносимости.

Оптимальная терапевтическая доза препарата должна быть достаточной для минимизации прогрессирования заболевания и эрозирования суставных поверхностей.

### ***В чем преимущества метотрексата?***

- один из самых эффективных базисных противовоспалительных препаратов
- может применяться на любой стадии ревматоидного артрита
- наиболее длительный опыт применения (десятилетия)
- простота дозирования
- нежелательные явления хорошо известны и контролируемы
- простой контроль лечения
- невысокая стоимость

### ***Как действует метотрексат?***

Метотрексат – это препарат из группы антиметаболитов, который конкурентно угнетает фермент дигидрофолатредуктазу, препятствуя синтезу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и влияя на процессы деления клетки. Точный механизм иммуносупрессивного действия метотрексата при воспалительных заболеваниях суставов остается до конца не выясненным, хотя считается, что он обусловлен угнетением функции лимфоцитов, синтезирующих вещества, вызывающие развитие воспаления.

### ***Обоснование для назначения метотрексата***

За последние годы многочисленные исследования подтвердили необходимость как можно более раннего начала интенсивного лечения метотрексатом до достижения контроля над заболеванием с помощью оптимальной терапевтической дозы. Однако этот подход может быть ограничен в связи с непереносимостью пациентами высоких пероральных доз. В некоторых случаях эффективность лечения удается повысить, вводя метотрексат (Методжект) подкожно.

Основанием для рассмотрения возможности перевода пациентов на парентеральное введение метотрексата является необходимость в увеличении терапевтической дозы для обеспечения максимальной эффективности и уменьшения симптоматических нежелательных явлений. Парентеральное введение метотрексата продемонстрировало явное терапевтическое преимущество по сравнению с пероральным применением.

В последние годы разработка генно-инженерных биологических препаратов привела к необходимости перехода на более эффективные методы применения метотрексата. Большинство ГИБП требуют одновременного назначения БПВП (как правило, метотрексата), как для повышения их эффективности, так и снижения риска развития нейтрализующих антител к этим препаратам. В большинстве исследований ГИБП назначались в комбинации с метотрексатом, что приводило к значительному повышению эффективности лечения ревматоидного артрита.

ГИБП являются высокоэффективными, но в тоже время достаточно дорогостоящими.

**Перевод пациентов на парентеральный путь введения метотрексата (Методжект) с целью достижения оптимального контроля над заболеванием может снизить потребность в назначении ГИБП.**

Таким образом, основными причинами для перевода на парентеральный путь введения (внутримышечное или подкожное) метотрексата являются:

- повышение эффективности терапии метотрексатом
- снижение частоты нежелательных явлений
- наименее болезненный из парентеральных способов введения препарата (подкожное введение)
- минимизация ошибок дозирования

### ***Отличаются ли инъекции от таблеток?***

При инъекционном введении препарат всасывается непосредственно в кровь и ткани, минуя желудочно-кишечный тракт. Это помогает избежать некоторых проблем, связанных с пероральным приемом препарата. Метотрексат в виде инъекций не только быстрее всасывается, но и обладает более высокой эффективностью.

### ***Что необходимо узнать Вашему врачу перед назначением метотрексата?***

Перед назначением метотрексата следует оценить:

- общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и уровень СОЭ
- уровень общего белка и альбумина в крови,
- функцию печени – уровень трансаминаз (АСТ и АЛТ),
- функцию почек – показатель креатинина,
- данные рентгенографии органов грудной клетки;

А так же принимаются во внимание: анализы крови на ВИЧ, гепатиты В и С, глюкозу, липидный профиль и тест на беременность.

Перед назначением метотрексата также необходимо провести анализ (и возможный пересмотр) сопутствующей терапии с целью исключения возможных лекарственных взаимодействий и выявления абсолютных противопоказаний. Ряд препаратов\* следует использовать с осторожностью при одновременном применении с метотрексатом. К ним относятся препараты, усиливающие эффект метотрексата или снижающие его выведение, такие как:

- антагонисты фолиевой кислоты или препараты с антифолатными свойствами (триметоприм)
- производные салициловой кислоты (салицилаты), особенно у пожилых людей (к этой группе относятся некоторые НПВП)
- препараты с гепатотоксическим действием (азатиоприн, ретиноиды и лефлуномид)
- препараты, связывающиеся с белками плазмы крови, которые могут вытеснять метотрексат: сульфаниламиды (ко-тримоксазол), сахароснижающие средства
- пероральные антибиотики, такие как тетрациклин (могут уменьшать всасывание метотрексата в кишечнике при пероральном приеме).

Имеются данные по возможному потенциальному взаимодействию метотрексата и НПВП при их одновременном применении, поэтому в таких случаях необходимо контролировать не только анализ крови, но и функцию почек.

Пожилые люди требуют более тщательного наблюдения, т.к. у них риск токсического воздействия препарата может быть выше в случае снижения выделительной функции почек.

\* Полный список смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата

### **Как контролируется лечение метотрексатом?**

Регулярный контроль эффективности и нежелательных явлений должен проводиться на протяжении всего времени лечения метотрексатом. Крайне важно делать регулярные анализы крови. В случае появления нежелательных явлений, затрагивающих функцию печени, возможно, потребуется изменение дозировки. Контроль проводится каждую вторую неделю в начале лечения и реже на поздних фазах лечения. При выявлении результатов анализов, отклоняющихся от нормы, Вас вызовут для проведения повторных анализов.

При терапии метотрексатом обычно проводится обязательный лабораторный контроль:

- Каждые 2-4 недели - первые три месяца
- Каждые 4-8 недель – с третьего по шестой месяц лечения
- Каждые 12 недель – весь последующий период лечения.

Если у Вас воспаление, сопровождающееся повышением температуры, или Вы испытываете затруднение дыхания (например, одышка или кашель), прекратите введение метотрексата и обратитесь к Вашему доктору или в службу экстренной помощи.

### **Как быстро проявляется эффект от лечения и как долго необходимо применять метотрексат?**

Обычно, эффект появляется через 4-8 недель после начала терапии. Прогрессивное улучшение РА наблюдается в течение первых шести месяцев. После этого терапия может продолжаться длительное время, даже годы. Перерыв в лечении обычно вызывает обострение заболевания.

### **Противопоказания к лечению метотрексатом:**

- почечная или печеночная недостаточность (или недавно перенесенный гепатит)
- стойкие патологические изменения клеточного состава крови
- алкоголизм
- беременность или кормление грудью
- синдромы иммунодефицита.

Пациенты детородного возраста, планирующие беременность, должны обсудить с лечащим врачом все возможности лечения

### **Дополнительное назначение фолиевой кислоты**

Широко известно, что во время лечения метотрексатом (Методжектом) необходимо одновременное назначение фолиевой кислоты. Существуют различные мнения относительно дозировки и частоты назначения фолиевой кислоты, достаточной для уменьшения нежелательных явлений, а также относительно ее возможного влияния на эффективность метотрексата. Доза 5 мг в неделю считается адекватной, хотя и использование более высоких доз не оказывало влияния на эффективность метотрексата. Фолиевую кислоту не следует применять в течение 24 часов до и после введения метотрексата (Методжекта).

### **Передозировка и токсические реакции**

Если у пациента возникает тяжелая токсическая реакция при приеме метотрексата, необходимо немедленно прекратить введение препарата.

Фолиевая кислота (кальция фолинат) является антидотом для нейтрализации непосредственного воздействия метотрексата. Промежуток времени между введением метотрексата и кальция фолината должен быть как можно меньше, чтобы обеспечить максимальную эффективность последнего.

В случае непреднамеренной передозировки метотрексата, кальция фолинат необходимо ввести в течение одного часа в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Следует вводить препарат в дозе до 75 мг внутривенно в течение 12 часов после передозировки, а затем ввести 4 дозы по 12 мг через каждые 6 часов внутримышечно. Кальция фолинат можно вводить перорально, внутримышечно или внутривенно. Чтобы ввести оптимальную дозу кальция фолината, необходимо контролировать его концентрацию в сыворотке крови.

### **Есть ли риск возникновения неблагоприятных реакций при лечении метотрексатом?**

Факторами риска развития неблагоприятных реакций в период лечения метотрексатом являются:

- отсутствие приема фолиевой кислоты,
- употребление алкоголя,
- нарушение функции почек (снижение клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин),
- снижение концентрации общего белка или альбумина в крови,
- повышение уровня глюкозы в крови,
- изменения в легких по данным рентгенографии.

Как и большинство препаратов, метотрексат может вызывать нежелательные явления. Это зачастую связано с используемой дозировкой.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления – это боли в желудке, язвы полости рта, экзема или зуд. Нечасто препарат может вызывать нежелательные явления со стороны печени. Это должно контролироваться с помощью регулярных анализов крови. Нежелательные явления со стороны легких, такие как одышка, кашель и иногда даже лихорадка, проявляются редко. При появлении таких нежелательных явлений, пожалуйста, свяжитесь с Вашим лечащим доктором. Сухой кашель не является признаком серьезного заболевания, но если он продолжается и становится сильнее, Вы должны связаться с Вашим доктором.

### Когда не следует принимать метотрексат?

Метотрексат не следует принимать:

- за три месяца до планируемой беременности (как мужчинам, так и женщинам),
- во время беременности и грудного вскармливания.
- при возникновении инфекции (повышение температуры, надрывный кашель).
- при желудочно-кишечных нарушениях (тошнота, рвота, язвы слизистых оболочек, диспепсия)
- кожной сыпи



Пожалуйста, обращайтесь за медицинской помощью напрямую к своему врачу.

Никогда не вводите метотрексат (Методжект), если Вы окончательно не уверены в отсутствии противопоказаний к введению. Пожалуйста, проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

### Влияние на беременность и другие меры предосторожности

- Метотрексат может вызывать отклонения в развитии эмбриона. Вследствие этого, каждый пациент детородного возраста (независимо от пола), должен использовать эффективные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения метотрексатом и шести месяцев после окончания лечения.
- Метотрексат не должен использоваться во время лактации, поскольку он обнаруживается в материнском молоке.
- Обсудите с Вашим доктором возможность употребления алкоголя во время лечения метотрексатом.
- У курильщиков чаще наблюдается сухой кашель.

### Если Вы нуждаетесь в хирургической операции

Проконсультируйтесь с Вашим доктором и обсудите, должны ли Вы временно прекратить введение метотрексата в случае предстоящей операции.

### Что делать в случае попадания препарата:

#### На кожу

Промыть пораженный участок водой с небольшим количеством мыла.

Не тереть, так как неповрежденная кожа является защитным барьером.

Обратитесь к Вашему врачу-ревматологу или медсестре за помощью, если Вас что-то беспокоит.

#### В глаза

Промыть глаз(а) большим количеством воды в течение нескольких минут.

Обратитесь к Вашему врачу за помощью, если чувствуете боль в глазу или нарушение зрения.

### Что делать, если мне необходимо отправиться в поездку?

Люди, которые получают инъекции инсулина, делают это регулярно, следовательно, это не является проблемой. Вероятно, Вам придется перевозить препарат в сумке-холодильнике, но Ваш лечащий врач предоставит Вам более детальную информацию касательно хранения шприцев. Способ хранения шприцев может зависеть от того, как был произведен метотрексат, и как наполнялся шприц.

Методжект необходимо хранить при комнатной температуре. Однако, если температура превышает 25°C, то следует хранить препарат в сухом прохладном месте или в холодильнике (допустимая минимальная температура 2°C).

Во время полета Методжект необходимо всегда транспортировать вместе с Вашей ручной кладью. Из-за усиления мер безопасности во время полета, будьте готовы объяснить, что это за препарат и почему Вы везете его с собой.



### Почему мне предлагают инъекции метотрексата (Методжекта)?

Существуют две возможные причины, по которым Вам может понадобиться инъекционное введение метотрексата (Методжекта).

- Некоторые люди не могут принимать высокие дозы метотрексата перорально из-за нежелательных явлений (тошнота, диарея). Если метотрексат вводить инъекционно, эти симптомы могут уменьшиться.
- Возможно, врач хочет достичь максимального всасывания метотрексата, чтобы улучшить контроль над течением Вашего заболевания. Могут существовать специфические причины недостаточного всасывания метотрексата, принимаемого в виде таблеток. Если Вы испытываете беспокойство и хотите узнать подробно, почему Вам назначили лечение в виде инъекций, пожалуйста, обратитесь к Вашему ревматологу.

### Обучение и подготовка пациента:

- Пациент должен получить полную информацию относительно лечения метотрексатом.
- Пациент имеет право принять решение о самостоятельном проведении инъекций метотрексата или выбрать человека, который будет осуществлять данную процедуру, после того как пройдет необходимую подготовку.
- Пациент (или лицо, осуществляющее уход за ним) должен быть осведомлен об ответственности при самостоятельном инъекционном введении метотрексата.

В частности:

- быть готовым продемонстрировать свою компетентность в вопросах безопасного введения метотрексата подкожно (если процедура выполняется самостоятельно)



- быть информированным о необходимости использования эффективных средств контрацепции в течение всего периода лечения метотрексатом, а также в течение как минимум шести месяцев после отмены препарата
- обеспечивать безопасное хранение метотрексата
- регулярно посещать врача для проведения обследования и взятия анализов крови
- понимать, в каком случае необходимо обратиться за советом к лечащему врачу.

### **Способ применения Методжекта – метотрексата в предварительно заполненных шприцах для подкожных инъекций**

- Вводить Методжект подкожно следует, используя иглу длиной 8 мм.
- Не рекомендуется вытирать кожу тампоном перед проведением инъекции, если она не имеет видимых следов загрязнения.
- Для проведения самой инъекции необходимо сформировать кожную складку в предполагаемом месте инъекции и ввести иглу под кожу под углом 90°.
- Места инъекции следует менять.
- Возможно одновременное подкожное введение генно-инженерных биологических препаратов, при этом также необходима смена места инъекции.

### **Основные правила использования Методжекта – метотрексата в предварительно заполненных шприцах**

- Вводите Методжект только ОДИН раз в неделю
- Делайте инъекции в один и тот же день недели
- Если Вы забыли ввести Методжект в нужный день, позвоните Вашему лечащему врачу, чтобы получить совет
- Не удаляйте воздушный пузырек из шприца
- Вводите препарат под углом от 70 до 90°
- Меняйте место инъекции
- Храните препарат при комнатной температуре (не выше 25°C)
- Обязательно проходите ежемесячное обследование
- Транспортируйте Методжект в ручном багаже во время полета
- Не употребляйте алкоголь в больших количествах
- Если Вам необходимо принимать другие препараты, посоветуйтесь с лечащим врачом



## Руководство по применению в педиатрии

### **Использование метотрексата в детской ревматологии**

Первое исследование применения метотрексата в лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) было опубликовано в 1986 году. Через шесть лет первое рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что применение метотрексата в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в неделю дало значительное преимущество в лечении у 70% пациентов. За последние десять лет клинического применения метотрексат изменил исход ЮИА у детей и считается «золотым стандартом» в лечении этого заболевания. Метотрексат также широко используется при других ревматических заболеваниях у детей, таких как ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), склеродермия (в особенности очаговая), ювенильная системная красная волчанка (ЮСКВ), хронический идиопатический передний увеит и некоторые васкулиты.

Применение метотрексата в педиатрии рассматривается отдельно по следующим причинам:

- ревматические заболевания у детей отличаются от аналогичных заболеваний у взрослых. Обобщающий термин ЮИА включает в себя гетерогенную группу заболеваний, при которых артрит неясной этиологии возникает в возрасте до шестнадцати лет. Олигоартикулярный ЮИА с ранним началом (50% всех случаев ЮИА) не встречается у взрослых; системный ЮИА (15% всех случаев ЮИА) выявляется у взрослых редко. Серопозитивный полиартрит (при котором в крови выявляется ревматоидный фактор) наблюдается в 3% всех случаев ЮИА, тогда как у взрослых этот вариант ревматоидного артрита (РА) составляет 70% случаев.
- профиль безопасности препаратов у детей и взрослых могут отличаться
- отличаются показания к назначению лечения: хронический идиопатический передний увеит может быть серьезным осложнением ЮИА, которое, несмотря на латентный артрит, может потребовать применения метотрексата для предотвращения слепоты.
- нарушения двигательных функций наиболее распространены у взрослых пациентов с РА
- у детей меньше факторов риска возникновения осложнений на фоне лечения метотрексатом, чем у взрослых, таких как употребление алкоголя и существующие заболевания легких и печени.



Рекомендуется, чтобы метотрексат назначали только те врачи, которые регулярно наблюдают детей и подростков с ревматическими заболеваниями.

### **Дополнительная информация о метотрексате**

Метотрексат используется для лечения ревматических заболеваний у детей, таких как ювенильный идиопатический артрит, более 25 лет, и до сих пор является препаратом выбора в лечении активного артрита, не поддающегося обычному лечению. Цель лечения – контролировать воспалительный процесс, добиться ремиссии заболевания и таким образом ограничить повреждения суставов.

Применение метотрексата приводят к улучшению рентгенологической картины у большинства детей с ЮИА, демонстрирующих клинический ответ на терапию метотрексатом.

Если Ваш ребенок не переносит прием таблеток, или если артрит не отвечает на терапию пероральными формами метотрексата, Вашего ребенка можно перевести с таблетированного метотрексата на инъекционный (Методжент).

Метотрексат НЕ начинает действовать немедленно. Может пройти от трех до двенадцати недель, прежде чем будет заметно улучшение.

Чаще всего дети начинают получать метотрексат в средней дозе, которая постепенно увеличивается до достижения контроля над заболеванием.

### **Обоснование парентерального применения**

Ряд проведенных исследований продемонстрировали разную степень всасывания метотрексата у детей. Всасывание зависит от разных факторов, в том числе, от объема пищи в желудке, дозы и способы введения препарата. Парентеральное применение более эффективно, чем пероральное, в особенности, если доза превышает 15 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Показано, что подкожное введение метотрексата повышает его эффективность по сравнению с пероральными формами.

Многим детям метотрексат вводят парентерально, чтобы уменьшить нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, однако этот эффект может достигаться не всегда.

Переход на подкожное введение метотрексата приводит к успеху лечения у подавляющего большинства пациентов с ЮИА, которые достигли клинически значимого улучшения без выраженных проявлений токсичности.

### **Дополнительное назначение фолиевой кислоты**

Метотрексат – это антагонист фолиевой кислоты, который снижает ее захват на клеточном уровне. Поскольку считается, что недостаток фолиевой кислоты играет важную роль в возникновении нежелательных явлений метотрексата, дополнительное назначение фолиевой кислоты используется большинством детских ревматологов как рутинный способ снижения токсического влияния метотрексата. Назначение фолиевой кислоты значительно уменьшает наиболее распространенные нежелательные явления метотрексата, такие как стоматит и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, без какого-либо влияния на клиническую эффективность препарата.

### **Нежелательные явления:**

У большинства детей отмечается небольшое количество нежелательных явлений. Ниже перечислены основные из них:

- тошнота, рвота или расстройство желудка – достаточно распространены. Обычно, справиться с этими побочными эффектами помогает прием препарата перед сном, так как дискомфорт в желудке не ощущается во время сна. Препарат лучше принимать в пятницу вечером, чтобы не пропускать учебу, если возникнут нежелательные явления. Также предотвратить возникновение этих нежелательных явлений помогает прием фолиевой кислоты. Иногда помогает пропуск дозы противовоспалительного препарата, регулярное использование противорвотных препаратов и/или переход на инъекционную форму метотрексата (Методжент).
- язвы слизистой оболочки рта (стоматит) – обычно хорошо реагируют на лечение фолиевой кислотой.
- влияние на количество клеток крови, повышение уровня печеночных ферментов АСТ и АЛТ. Хотя многие дети переводятся на парентеральное введение метотрексата с целью уменьшения тошноты и рвоты, у части детей эти явления все равно могут сохраняться, а у некоторых могут даже усилиться при повышении дозы. Тошнота и рвота обычно наблюдаются у ребенка в течение всего дня, в который была сделана инъекция. Необходимо принимать во внимание, что тошнота, вызванная приемом метотрексата, может усиливаться на фоне укачивания при поездке в автомобиле в больницу и даже спровоцировать рвоту.

Существуют разные тактики, направленные на уменьшение вероятности возникновения тошноты и рвоты:

- введение препарата непосредственно перед сном
- дополнительный прием фолиевой кислоты
- отмена приема НПВП в день инъекции

Дополнительно можно использовать различные немедикаментозные приемы:

- самовнушение
- релаксация
- музыкотерапия
- психотерапия.

Плохое самочувствие, о котором сообщают дети, должно серьезно восприниматься медицинскими работниками. Обычно, вся семья участвует в подготовке к процедуре, успокаивает и поддерживает ребенка, на это может потребоваться до трех-четырёх дней в неделю.

Дети, как правило, хорошо переносят метотрексат и гематологические нарушения возникают редко. Необходимо иметь исходные показатели картины крови и повторять анализы регулярно. В случае выявления каких-либо неожиданных отклонений, необходимо контролировать анализ крови один раз в две недели до стабилизации показателей, затем раз в месяц с возможным увеличением интервала до шести недель. Для обеспечения адекватного контроля, в клинической практике обычно используются дневники пациента, особенно в случае самостоятельного введения препарата.

Некоторые дети говорят, что чувствуют себя «очень плохо» на следующий день или спустя два дня после инъекции. Они сообщают о нарушениях работы желудочно-кишечного тракта, общей слабости, недомогании и, наконец, симптомах со стороны центральной нервной системы – головной боли и перепадах настроения. К сожалению, им ничем нельзя помочь, поэтому следует отнестись к ним с пониманием, поддержать и убедить в том, что в их жалобы верят.

### **Влияние на репродуктивную функцию**

В связи с тем, что большинство пациентов с ЮИА имеют молодой возраст, влияние метотрексата на репродуктивную и половую функцию вызывает меньшее беспокойство, нежели во взрослой ревматологии, а риска возникновения долгосрочных проблем с репродуктивной функцией или отдаленного тератогенного эффекта не существует.

Тем не менее, из-за выраженного тератогенного эффекта метотрексата необходимо рекомендовать всем пациентам, достигшим детородного возраста, использовать эффективные средства контрацепции.

### **Специфические проблемы, с которыми можно столкнуться при применении метотрексата в педиатрии «Боязнь иглы»**

«Боязнь иглы» – это основная проблема во многих областях педиатрии. Эта проблема тщательно рассматривалась в литературе, и было предложено множество способов психологической коррекции. Некоторым детям может понадобиться помощь детского психолога или игрового терапевта, хотя это может быть недоступно в некоторых регионах. Также может помочь использование отвлекающих техник или наград за смелость. Можно применять мази с местноанестезирующим действием. Хотя многие дети, которые пользуются такими мазями при венопункции, говорят, что они не помогают при введении метотрексата. Некоторые семьи сообщают, что нанесение мази за час до инъекции формирует у ребенка негативные ожидания и напряжение, что фактически еще хуже, чем сама инъекция. В таких ситуациях можно рассмотреть возможность применения охлаждающего спрея.

### **Беременные матери, вводящие метотрексат своим детям**

Врач несет всю ответственность за информирование беременной, кормящей грудью или планирующей беременность женщины о потенциальном риске проведения манипуляций с метотрексатом из-за его тератогенных свойств. Окончательное решение, принятое родителями, должно быть тщательно задокументировано. Тем не менее, на практике родители не проводят детям инъекции метотрексата в таких обстоятельствах.

### **Не применяйте метотрексат в следующих случаях:**

- У Вашего ребенка аллергия на метотрексат или любой из компонентов препарата
- У Вашего ребенка тяжелые заболевания печени, почек и крови
- Ваш ребенок страдает любым тяжелым инфекционным заболеванием, например туберкулезом или ВИЧ-инфекцией
- Ваш ребенок болен ветряной оспой или опоясывающим лишаем.

Если Вашему ребенку требуется введение вакцины, В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ проконсультируйтесь с его врачом.

### **Применяйте метотрексат с осторожностью, если Ваш ребенок:**

- страдает язвой желудка или кишечника
- страдает от дегидратации (потери воды).

### **Наблюдение за ребенком**

Даже если назначать метотрексат в низких дозах, существует вероятность возникновения нежелательных явлений, поэтому Вашему ребенку будет необходимо регулярно проходить осмотры и сдавать анализы крови. Эти анализы знакомы Вам и Вашему ребенку, если до этого он уже принимал метотрексат перорально.

Перед началом лечения метотрексатом у Вашего ребенка необходимо будет взять образцы крови. Они будут использоваться, например, для проверки функции печени и почек.

Не начинайте лечение метотрексатом, если у Вашего ребенка ветряная оспа или корь.

### **Памятка по использованию метотрексата у подростков**

Если Вы вводите метотрексат подросткам, пожалуйста, убедитесь, что:

- Они не употребляют алкоголь в больших количествах, так как метотрексат может вызвать повреждение печени. Этот риск можно снизить, избегая одновременного употребления алкоголя.
- Девушки не беременны в период лечения метотрексатом
- Девушки не кормят грудью до или во время лечения метотрексатом
- Если они ведут активную половую жизнь, то используют эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение шести месяцев после его окончания, а также всегда практикуют защищенный половой акт
- Они не водят машину и не работают с другими механизмами (если в период лечения они испытывают утомляемость или головокружение).

### **Когда нельзя делать подкожные инъекции метотрексата**

Не следует вводить ребенку метотрексат если:

- Ваш ребенок чувствует себя плохо, и Вы не знаете причину. Обычная детская простуда – не повод для беспокойства, но если Ваш ребенок болен сильнее, чем обычно, обратитесь за медицинской помощью
- если у Вашего ребенка имеются отклонения в анализах крови. У детей с ревматическими заболеваниями показатели крови часто изменены. Однако, если они выходят за ожидаемые пределы, обратитесь за медицинской помощью
- Ваш ребенок контактировал с больным ветряной оспой или сам болеет ветряной оспой.

## Основные правила использования Методжекта – метотрексата в предварительно заполненных шприцах

- Вводите Методжект только ОДИН раз в неделю
- Делайте инъекции в один и тот же день недели
- Если Вы забыли ввести Методжект в нужный день, позвоните лечащему врачу, чтобы получить совет
- Не удаляйте воздушный пузырек из шприца
- Вводите препарат под углом от 70 до 90°
- Меняйте место инъекции
- Храните препарат при комнатной температуре (ниже 25°C)
- Обязательно проводите ежемесячное обследование ребенка
- Транспортируйте Методжект в ручной клади во время полета
- Если ребенку необходимо принимать другие препараты, посоветуйтесь с его врачом
- Если Вашему ребенку нужно принимать другие препараты, посоветуйтесь с его врачом
- Если Вашему ребенку нужно провести вакцинацию, посоветуйтесь с его врачом
- Свяжитесь со своим лечащим врачом или консультантом, если у Вашего ребенка возник сухой кашель или остановка дыхания в период лечения метотрексатом
- Метотрексат может взаимодействовать с другими препаратами, поэтому, пожалуйста, проконсультируйтесь со своим лечащим врачом, если Ваш ребенок нуждается в применении другого препарата.

## Рекомендации в случае поездки

Методжект необходимо хранить при комнатной температуре. Однако, если температура в комнате превышает 25°C, то следует хранить препарат в сухом прохладном месте или в холодильнике (допустимая минимальная температура 2°C).

Во время полета Методжект необходимо всегда транспортировать вместе с Вашей ручной кладью. Из-за усиления мер безопасности во время полета, будьте готовы объяснить, что это за препарат и почему Вы везете его с собой.

- Если Вашему ребенку перед путешествием необходима вакцинация, пожалуйста, сообщите об этом Вашему врачу
- Если во время отдыха у Вашего ребенка возникла диарея и/или рвота, прекратите введение Методжекта и обратитесь за медицинской помощью
- Для получения дальнейших рекомендаций в отношении путешествий, проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

## Почему Методжект?

Методжект – метотрексат в предварительно заполненных (уже готовых к использованию) шприцах, созданный специально для пациентов с ревматоидным артритом, ювенильным идиопатическим артритом, псориазом и псориазическим артритом и производимый в Германии. В виде инъекций метотрексат более эффективен и вызывает меньше нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Предварительно заполненные шприцы с Методжектом безопасны и просты в использовании, а также минимизируют риск передозировки, благодаря уникальному цветовому кодированию (индивидуальной окраске стопора поршня шприца и упаковки для каждой дозировки). Специальная система обеспечивает безопасное соединение иглы и шприца, а стопор поршня минимизирует риск случайного проливания препарата. Форма шприца специально разработана таким образом, чтобы препарат можно было ввести самостоятельно даже при наличии деформации суставов рук.

**Методжект – единственный метотрексат для подкожного введения, официально одобренный в РФ для лечения ювенильного идиопатического артрита.**

Лечебный эффект Методжекта проявляется через 4-8 недель после начала терапии и нарастает в течение первых 6 месяцев. Терапия может продолжаться длительное время, вплоть до нескольких лет. Перерыв в лечении обычно вызывает ухудшение течения заболевания.

Методжект вводится один раз в неделю, желательнее в один и тот же день недели, подкожно. Препарат может храниться при комнатной температуре.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления Методжекта – это снижение аппетита, тошнота, диспепсия, стоматит.

В период лечения Методжектом строго рекомендуется еженедельный прием фолиевой кислоты с целью уменьшения возможных нежелательных явлений.

Если Вы нуждаетесь в хирургической операции, планируете беременность, кормите грудью или Вам назначены другие препараты, пожалуйста, проконсультируйтесь с Вашим лечащим доктором. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Проконсультируйтесь со своим лечащим доктором относительно всех вопросов, касающихся применения Методжекта.



## МЕТОДЖЕКТ – МЕТОДИКА ИНЪЕКЦИЙ



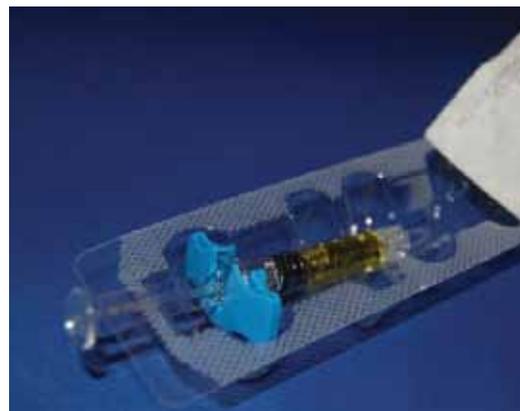
Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Различные дозировки имеют различный цвет крылышек, которые не должны выниматься.



Откройте упаковку.



Снимите защитный колпачок со шприца вращательным движением.



Положите открытый шприц на упаковку.



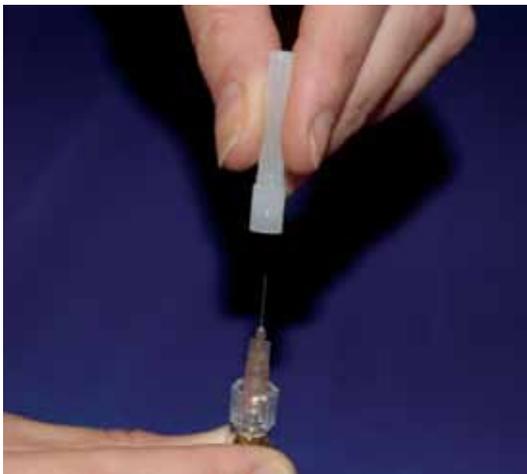
Откройте упаковку с иглой. Присоедините иглу к шприцу вращательным движением.



Выберите место для инъекции:

- на животе, но не вокруг пупка
- на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

Обработайте место инъекции дезинфицирующим раствором или специальной салфеткой.



Снимите защитный колпачок иглы. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы и не нажимайте на поршень. Не надо убирать пузырьки воздуха из шприца!



Сформируйте складку кожи большим и указательным пальцем. Под углом в 45° полностью введите иглу под кожу. Введите весь объем препарата из шприца медленно и равномерно, сохраняя складку кожи между пальцами. Когда весь препарат будет введен, извлеките иглу по тем же углом, что и при введении. Пожалуйста, меняйте место инъекции каждую неделю.

Протрите место инъекции дезинфицирующим раствором или специальной салфеткой. Если это необходимо, наложите на место инъекции лейкопластырь.

В случае попадания содержимого шприца на руки или кожу, тщательно смойте его водой.

## Список литературы

Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М.. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Москва: ГЭОТАР- Медиа; 2008. с. 290–331.

Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В.. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2014; 52(1):8-26

Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы. Научно- практическая ревматология. 2013;51(6):609–22.

Насонов Е.Л.. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 (приложение):1–24.

Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).

Pincus T, Gibson KA, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1:S9–19.

Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet. 2009;374(9688):430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.

Pincus T, Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol- driven intensification of therapy for tight control or treat-totarget. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1: S33–40.

Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. Что нужно знать пациенту. Ревматология. 2014;1(12):11-12



