

О.А. Ошлянська

Національний університет  
охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, м. Київ

## МЕТОТРЕКСАТ У ТЕРАПІЇ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ У ДІТЕЙ: АКТУАЛЬНІ ЗАПИТАННЯ ТА ВІДПОВІДІ

**Ключові слова:** діти,  
ревматичні захворювання,  
метотрексат, небажані явища,  
непереносимість, ведення  
пацієнтів.

*Ревматичні хвороби у дітей є складними для діагностики і лікування. У терапії дитячих ревматичних захворювань широко застосовується метотрексат. Незважаючи на його застосування з 80-х років минулого століття, у практикуючих лікарів залишається велика кількість відкритих запитань, які здебільшого стосуються його безпеки та переносимості. У статті наведено сучасні дані про основні небажані явища лікування метотрексоматом дітей з ревматичними хворобами, особливості його переносимості, ефективні методи її усунення та запобігання, можливості щеплення дітей, які отримують метотрексат, а також лікування у них коморбідних захворювань.*

Ревматичні хвороби у дітей є складними нозологіями щодо своєчасної діагностики та вибору оптимальної тактики терапії, проте досягнення сучасної медичної науки та впровадження в клінічну практику стратегії застосування міжнародних уніфікованих рекомендацій суттєво покращило ефективність їх лікування. Використання базисної імуносупресивної терапії як основного напрямку в лікуванні ревматичних хвороб у дітей активно розроблялося ще з 70–80-х років минулого століття, її основні засади не втратили актуальності дотепер. Загальними принципами базисного лікування є його початок відразу після верифікації діагнозу, поєднання на старті з протизапальними засобами, можливості використання комбінованої терапії чи переключення з одного засобу на інший у випадках з недостатньою ефективністю, продовження прийому після досягнення ефекту та можливість його збереження після відміни лікування. За тривалий час від першого призначення були чітко окреслені перелік необхідного обстеження перед стартом базисної хворобомодифікуючої терапії (БХМТ), обсяги та оптимальна частота моніторингування їх небажаних ефектів під час подальшого спостереження пацієнта.

Найбільш поширеним серед засобів базисної терапії ревматичних захворювань, що застосовуються у дітей, був і залишається метотрексат. Зараз під спостереженням дитячих ревматологів в Україні перебуває до 3000 пацієнтів із ревматичними хворобами, з яких  $\frac{3}{4}$  отримують або отримували лікування метотрексоматом [1]. Як відомо, метотрексат — це антифолієвий цитостатичний препарат, доведеними імуноотропними ефектами якого є індукція апоптозу імунокомпетентних клітин, перш за все активованих Т-лімфоцитів і клітин моноцитарного походження; уповільнення проліферації імунокомпетентних клітин; пригнічення міграції лімфоцитів; хемотаксису та адгезії нейтро-

філів; синтезу автоантитіл; утворення лейкотрієну В4; інгібіція активності прозапальних цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-1, -2, -6, -8,  $\gamma$ -інтерферону і фактора некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$  тощо). Безпосередній протизапальний ефект метотрексамату забезпечується взаємодією зі специфічними аденозинотициновими рецепторами А2 на поверхні активних нейтрофілів та впливом на синтез активних радикалів [2].

За актуальними гайдлайнами, які використовуються в сучасній світовій клінічній практиці при виборі тактики лікування ревматичних хвороб у дітей, метотрексат може бути застосований практично при всіх нозологіях в якості 1-ї лінії або рівнозначної опції терапії вибору. Так, гайдлайн Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) з лікування олігоартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) (2020 р.) передбачає його призначення при недостатній відповіді або непереносимості нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП); АCR-гайдлайн з лікування інших несистемних ЮІА (2019 р.) наголошує, що хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин тощо) призначаються одразу після встановлення діагнозу. Консенсусні рекомендації з лікування увеїту, асоційованого з ЮІА (2018 р.), рекомендують БХМТ (метотрексат чи азатиоприн) при активному увеїті вже на першому візиті пацієнта з активним увеїтом. Консенсусні рекомендації АCR з ведення хворих на ювенільний дерматоміозит (2016 та 2017 р.) акцентують увагу на необхідності додавання метотрексамату або циклоспорину А до кортикостероїдної терапії під час індукції ремісії, причому підкреслюють перевагу призначення саме метотрексамату у зв'язку з кращим профілем його безпеки. Оновлення рекомендацій Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) щодо лі-

кування системного склерозу (2016 р.) передбачає включення метотрексату вже при ранньому шкірному ураженні, що також рекомендується і при лікуванні вогнищевої склеродермії (2019 р.). Рекомендації з лікування антинейтрофільних цитоплазматичних антитіласоційованих васкулітів, вузликового поліартеріїту, артеріїтів великих судин (ACR, 2021) передбачають застосування метотрексату для підтримання ремісії, при нетяжких загостреннях тощо [3–17]. У зазначених гайдлайнах рекомендовані дози метотрексату відрізняються при різних нозологічних одиницях та при різній активності запального процесу.

Проте незважаючи на численну кількість досліджень і окремих повідомлень про застосування метотрексату у клініцистів залишається ряд запитань під час його призначення та подальшого спостереження дитини. Тому мета цієї статті — спробувати надати відповіді на найбільш часті запитання практикуючих дитячих ревматологів про особливості лікування метотрексатом.

Здебільшого ці запитання стосуються сумнівів щодо призначення метотрексату в дебюті захворювання, ризику розвитку небажаних явищ під час лікування та дій лікаря в разі виявлення непереносимості метотрексату пацієнтами.

### **Чи абсолютно всім хворим на ЮІА та ЮІА-асоційований увеїт обов'язково призначати метотрексат?**

Згідно з існуючими рекомендаціями, метотрексат доцільно рекомендувати всім хворим на поліартрит, ентезитасоційований артрит та пацієнтам, в яких не отримано результату від терапії НПЗП та інтраартикулярного введення кортикостероїдів при олігоартикулярному ураженні [10, 13]. Рішення ухвалюється не пізніше, ніж через 6 тиж від появи перших проявів артриту.

При активному увеїті у випадках з наявністю негативних прогностичних маркерів (виявлення жовтої плями та/або набряку диску зорового нерва, очної гіпотонії та рубезузу іриди), метотрексат призначається вже на першому візиті. Якщо таких ознак при першому зверненні пацієнта не відзначено, але ремісії не вдалося досягти, і ознаки запалення (будь-яка кількість інфільтратів, преципітатів, клітин у передній камері ока чи середовищах) зберігаються чи знову з'являються у хворого на тлі застосування топічних кортикостероїдів протягом 3 міс, метотрексат призначається не пізніше, ніж у цей термін (3 міс від дебюту увеїту) [14, 17]. Причому його призначення вважається обов'язковим навіть за відсутності в цей період у дитини активного суглобового синдрому.

### **Чи чинить метотрексат токсичний вплив на організм дитини?**

Так, як і будь-який лікарський засіб, метотрексат може чинити токсичний вплив на організм пацієнта. Необхідно відрізнити токсичність метотрексату від його непереносимості. До токсичних ефектів метотрексату належать передусім його прямі по-

бічні ефекти на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) — нудота, блювання та підвищення рівня печінкових ферментів, та інші органи і системи. Ураження ШКТ при застосуванні метотрексату є найчастішим симптомом, який розвивається, за даними різних дослідників, у 25–73% випадків призначення препарату [18]. До частих уражень з боку ШКТ (відзначаються частіше, ніж 1 виявлення на 10 випадків прийому), належать нудота та втрата апетиту, тоді як афтозний стоматит, діарея та гепатобілярні ураження (гіпертрансаміназемія) реєструються у 10 разів рідше (частіше, ніж 1 на 100, але більш ніж 1 на 10 випадків прийому метотрексату).

До непереносимості метотрексату належать ситуації, коли на ознаки об'єктивно зафіксованої токсичності нашаровуються симптоми, що виникають лише при думці про метотрексат (асоціативні) та/або перед прийомом метотрексату (антиципаторні), а також поведінкові симптоми (тобто плач) під час прийому метотрексату. Зазначені симптоми можуть негативно впливати на якість життя пацієнтів, тому потребують рівнозначної уваги лікарів так само, як виявлені ознаки токсичності [19].

### **Чи відзначаються в реальній клінічній практиці інші небажані явища внаслідок лікування метотрексатом?**

Так, під час застосування метотрексату можуть відмічатися ураження шкіри та підшкірної клітковини (екзантема, еритема та свербіж), нервової системи (головний біль, втома та сонливість), дихальної системи (пневмонія та інтерстиціальний альвеоліт / пневмоніт), які описані і при застосуванні великої кількості інших лікарських засобів і трактуються як синдроми гіперчутливості, спричинені лікарськими засобами (DHS) чи прояви гіпереозинофільного синдрому [20–22]. Алопеції при прийомі низьких доз метотрексату, які призначаються при ревматичних хворобах, майже не виникає, навіть при застосуванні високих доз її частота становитиме менше ніж 1 на 1000 призначень. Місцеві побічні реакції (відчуття печіння та ліпоатрофія) при парентеральному прийомі метотрексату та розвиток різноманітних шкірних реакцій гіперчутливості є також нечастими [23, 24].

### **Наскільки небезпечним є гепатоцитоліз та інші ураження печінки при застосуванні метотрексату у дітей?**

Оскільки метотрексат у дитячій ревматології застосовується майже пів століття, доцільно зазначити, що тривалий час воно припадало на період, коли імуносупресивні засоби були препаратами останньої лінії призначення при ревматичних хворобах і їх приймали значно довше, ніж сьогодні (десятиліттями). Дослідження того періоду продемонстрували, що під час застосування метотрексату змінюється патоморфологія печінки (виявляються стеатогепатоз, ядерний плеоморфізм, некроз гепатоцитів, портальний хронічний запальний інфільтрат і фіброз) [25–28]. Звідти походила рекомендація проводити біопсію печінки після досяг-

нення кумулятивної дози метотрексату 1500 мг і далі кожні 2 роки спостереження пацієнтів [25]. Проте оскільки в подальшому змінювалися спосіб застосування, режим дозування, тривалість курсу метотрексату, покращувалися можливості діагностики уражень печінки [27–30], вирішено було переглянути, які нині існують реальні гістопатологічні зміни в печінці. У 518 дорослих з ревматичними хворобами, які отримували метотрексат, була проведена біопсія печінки. Під час аналізу результатів виявлено, що у 8,5% хворих дійсно є ознаки фіброзу печінки, проте визнано, що ані тривалість курсу терапії метотрексатом, ані його кумулятивна доза не впливали на ризик розвитку фіброзу печінки, і значно більший внесок у цей процес зробили високий індекс маси тіла пацієнтів та зловживання алкоголем [26, 27].

Деякі дослідження у дітей з ЮІА показали, що ранні біохімічні відхилення були пов'язані з вищим ризиком подальшого пошкодження печінки [31, 32]. Даними 20 метааналізів доведено, що на чинники ризику розвитку фіброзу печінки під час застосування метотрексату впливають генетично зумовлені особливості його метаболізму, а саме: виявлення поліморфізму в гені *5,10-метилентетрагідрофолатредуктази* (ген *MTHFR*) 677C>T(rs1801133) і 5-аміноімідазол, 4-карбоксамід рибонуклеотидформілтрансферази (ген *ATIC*) 347C>G(rs2372536). Метааналіз клінічних досліджень, проведений у 2017 р., показав, що достовірних доказів зростання ризику уражень печінки у пацієнтів із нормальною функцією нирок, які отримують низькі дози метотрексату, не виявлено [28].

#### **Чи викликає метотрексат ураження нирок? Чи може він призначатися пацієнтам з інфекціями сечовивідних шляхів?**

Як відомо, більшість ревматичних захворювань передбачає залучення в патологічний процес нирок. Також персистенція системного запалення при ревматичних хворобах може призводити до розвитку вторинного амілоїдозу нирок, тому моніторинг протеїнурії, гематурії та виключення амілоїдозу за необхідності є обов'язковою складовою ведення пацієнтів із ревматичними хворобами. На сьогодні ризик розвитку амілоїдозу нирок у дитинстві при ревматичних хворобах є мінімальним, оскільки останніми десятиліттями суттєво покращився контроль над перебігом захворювань. Метотрексат сам по собі не є нефротоксичним, але він виділяється нирками, тому накопичується в організмі і стає токсичним при хронічній хворобі нирок та втраті дитиною рідини (блювання, діарея, застосування діуретиків, НПЗП, надмірне потовиділення або лихоманка). Хронічна хвороба нирок частіше може бути очікуваною у пацієнтів з їх ураженням при системних васкулітах та системному червоному вовчаку, розвитку нефропатії, що асоційована зі стероїдним діабетом, у таких випадках метотрексат не є препаратом вибору [33, 34].

Інфекції сечовивідних шляхів у дитини, як правило, не пов'язані ані з імуноскомпрометованістю, ані з імуноопосередкованим ураженням нирок, і взагалі не впливають на метаболізм метотрексату, таким чином, не обмежують його призначення.

#### **Чи високі ризики розвитку легневих уражень та фіброзу легень при застосуванні метотрексату?**

60-річний досвід застосування метотрексату показав, що ризик розвитку медикаментозного пневмоніту при його прийомі підвищується у віці старше 60 років за наявності цукрового діабету чи хронічної хвороби нирок, але у дітей він незначний. Доведено, що поліморфізм генів фолатного обміну не корелює з ураженням легень і, за його оцінкою, ризик ураження під час лікування метотрексатом визначити неможливо. Для своєчасного виявлення та підтвердження медикаментозної природи пневмоніту рекомендовані обстеження перед застосуванням метотрексату (визначення дифузійної здатності легень та рентгенологічні методи дослідження) з подальшою щорічною їх переоцінкою і переглядом виявлених змін щодо відповідності критеріям метотрексатного ураження легень [22, 35–38].

#### **Чи частими проявами при застосуванні метотрексату є цитопенії?**

Так, цитопенічний синдром вважається частим небажаним ефектом при застосуванні імуносупресивних засобів, у тому числі метотрексату. Проте метааналізи останніх років показали, що, за даними 1610 рандомізованих клінічних досліджень, проведених до 2016 р. (бази MEDLINE, PubMed і EMBASE), в яких застосовувався метотрексат, лише у 17 дослідженнях повідомлялося про розвиток анемії, лейкопенії та тромбоцитопенії, причому захворюваність на будь-яку анемію становила 2,55%, будь-яку лейкопенію — 1,17%, нейтропенію — 1,77%, тромбоцитопенію — 1,1%, що було зівставно із загальнопопуляційною частотою їх реєстрації.

Таким чином, при виявленні цитопенічного синдрому у дитини, яка отримує метотрексат, доцільно розглядати й інші причини його розвитку (аліментарні та крововтрата при анемії, наявність коморбідного вірусного захворювання та вплив інших лікарських засобів при лейкопенії тощо). За даними Французької бази досліджень 2006–2016 рр., 433 випадки цитопеній на тлі прийому метотрексату розподілилися за причинами на 3 основні групи: розвиток цитопенії через помилки застосування метотрексату (наприклад щоденний прийом), що становило 19,4%, причому в цих випадках характерною була панцитопенія; у 41,6% пацієнтів відмічена цитопенія при застосуванні одразу декількох препаратів, які можуть до неї призводити; решта пацієнтів належали до групи з істинними токсичними реакціями на метотрексат, причому частіше спровокованими тригерними чинниками (наприклад цитопенія у пацієнта провокувалася розвитком діареї) [39, 40].

Тобто при виявленні цитопенічного синдрому у дитини вірогідність токсичного ефекту метотрексату вища у випадках, коли водночас пригнічені де-

кілька паростків кровотворення, а в разі моноросткових цитопеній доцільно спочатку виключити інші потенційні їх причини. Проте в будь-якій ситуації при виявленні лейкопенії менше ніж  $3 \cdot 10^9/\text{л}$ , слід призупинити терапію метотрексатом до визначення її причини і зникнення ознак [41, 42].

### **Чи зростає загальна частота інфекцій у дітей з ревматичними хворобами, які отримують метотрексат?**

Аналіз даних досліджень 2000–2013 рр., в яких брали участь 76 966 пацієнтів із ревматичними хворобами, з яких 3,9–55,6% отримували метотрексат, показав, що ризик опортуністичних інфекцій суттєво зростає у хворих на запальні міопатії, меншою мірою — у пацієнтів з іншими ревматичними захворюваннями. Найчастіше опортуністичні та інші інфекції розвивалися протягом першого року після встановлення ревматологічного діагнозу. За даними баз MEDLINE, EMBASE та CENTRAL 1980–2017 рр., з 12 рандомізованих клінічних досліджень за участю 1146 пацієнтів, які отримували метотрексат, підвищений ризик інфікування відзначений лише у хворих на ревматоїдний артрит, що, можливо, пов'язано із суттєвим чисельним переважанням хворих на ревматоїдний артрит у цих дослідженнях [43]. Таким чином, у цілому не можна визнати, що застосування метотрексату істотно підвищує ризик розвитку інфекційних хвороб у дітей, більшою мірою на це впливає наявність самого ревматичного захворювання. Рекомендується оцінити і зафіксувати попередню захворюваність на гострі інфекційні хвороби (до дебюту ревматичної хвороби) та в подальшому щорічно моніторувати захворюваність на гострі інфекційні хвороби у дитини і порівнювати з індивідуальною попередньою захворюваністю та віковими нормами. Первинна профілактика гострих інфекційних хвороб у дітей, які отримують метотрексат, не відрізняється від шляхів їх попередження у здорових дітей і включає загальногігієнічні рекомендації, щеплення та карантинні методи за необхідності.

Обов'язковим щорічним скринінговим дослідженням під час терапії метотрексатом залишається виключення туберкульозу за допомогою проведення реакції Манту або квантиферонового тесту [44].

### **Що робити, якщо у дитини, яка отримує метотрексат, розвивається інтеркурентна інфекція?**

Діти з інтеркурентними інфекціями на тлі застосування метотрексату повинні отримувати відповідне лікування за загальноприйнятими принципами або затвердженими схемами. У разі високої лихоманки одноразово прийом метотрексату може бути пропущений, що пов'язано з погіршенням його метаболізму в печінці під час лихоманки, але не з пригніченням імунної відповіді на інфекційний агент. Також існуючі рекомендації підкреслюють необхідність визнання нетиповою або серйозною інфекцією априорі будь-яку інфекцію для мінімізації затримки в лікуванні [42]. З цього походить

необхідність більш раннього рішення про призначення антибактеріальних / протигрибкових / антивірусних препаратів у пацієнтів із ревматичними хворобами з клінічними проявами гострої системної запальної відповіді. Тому пацієнтам, які отримують БХМТ та/або кортикостероїдні препарати, імунобіологічну терапію, рекомендовано проводити прокальцитоніновий тест для скринінгу бактеріальних інфекцій [9, 45–47]. У разі призначення дітям, які отримують метотрексат, інших лікарських засобів, доцільно враховувати шляхи їх метаболізму і сумісність для мінімізації ризиків несприятливих подій. У дитячому віці також є необхідність звернути увагу на можливе зменшення тривалості інкубаційного періоду при контакті з хворим на вітряну віспу й інші «дитячі» інфекції.

### **Чи підвищується ризик інфікування і тяжкого перебігу COVID-19 у дітей з ревматичними захворюваннями, які отримують метотрексат?**

Під час пандемії інфекції SARS-CoV-2 показано, що використання БХМТ не підвищує частоти госпіталізацій у випадках гострих захворювань, а 60% госпіталізованих пацієнтів мали коморбідність, тобто здебільшого не сам COVID-19, а супутні хвороби впливали на тяжкість їх стану. Не виявлено і суттєвого зростання активності ревматичних хвороб після перенесеного COVID-19 у дітей, що пов'язали з використанням протиревматичної терапії, яка могла сприяти і полегшенню симптомів COVID-19 [48].

### **Що ж робити, якщо у дитини з ревматичною хворобою, яка отримує метотрексат, все ж виявили COVID-19?**

За останньою версією рекомендацій ACR (2021 р.), дії лікаря щодо COVID-19 не відрізняються від таких при інших вірусних інфекціях у дитини з ревматичною хворобою, і залежать від того, чи має пацієнт клінічні ознаки хвороби. Контакт із хворим на COVID-19 не передбачає відміни лікування, у тому числі метотрексату. У разі виявлення швидким тестом факту інфікування за відсутності клінічних проявів інфекції метотрексат також не відмінюють, але якщо в цей період проводиться планова корекція лікування, вона відтермінується. У випадках симптоматичного COVID-19 прийом метотрексату, як і інших засобів БХМТ, призупиняється на 7–14 днів до зникнення лихоманки та респіраторних симптомів [49].

### **Чи можна вакцинувати пацієнта, який отримує метотрексат з приводу ревматичного захворювання?**

Так, можна, вакцинація рекомендується всім пацієнтам з ревматичними хворобами, які отримують і БХМТ (у тому числі метотрексат у рекомендованих терапевтичних дозах або  $15 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{тиж}$ ), і імунобіологічну терапію. Під час ремісії у пацієнта на тлі застосування метотрексату можливо введення як бустерних доз вакцин проти вітряної віспи та кору / краснухи / паротиту, так і всіх неживих вакцин. Не існує особливих протипоказань до вакци-

нації проти COVID-19 для пацієнтів із ревматичними хворобами, крім алергічних реакцій. Для розвитку більш інтенсивної імунної відповіді після введення кожної дози вакцини бажано переривати БХМТ на 1–2 тиж, якщо пацієнт перебуває в стадії ремісії [50–52]. При контакті з хворим на вітряну віспу вакцинація доцільна лише у пацієнтів, у яких вже визначаються антитіла [51].

### **Чи можна щось зробити, щоб заздалегідь знизити ризик розвитку тяжких небажаних явищ при терапії метотрексатом?**

Так, запобіганню небажаних явищ при лікуванні метотрексатом сприятиме ретельне дотримання основних принципів його призначення, показань, відповідності дози, врахування протипоказань (підвищена чутливість до метотрексату або будь-якої з допоміжних речовин; печінкова недостатність, зловживання алкоголем або ниркова недостатність; попередні порушення кровотворення; тяжка гостра або хронічна інфекція, така як туберкульоз або ВІЛ-інфекція; виразки у роті або відоме активне виразкове захворювання ШКТ; період вагітності та грудного вигодовування) [41].

Важливим аспектом лікування є адекватний моніторинг. Перед початком лікування усім пацієнтам рекомендується провести загальний аналіз та біохімічне дослідження крові, а на основі існуючих факторів ризику, стану пацієнта та коморбідності, в умовах проживання в Україні сьогодні доцільно одразу додати до цього переліку виключення вірусних гепатитів, туберкульозу, а у дівчат-підлітків обов'язково — виключити вагітність [9, 41]. Через 1 міс після початку терапії метотрексатом і далі кожні 1–2 міс слід повторно оцінювати загальний аналіз крові, сечі, копрограми та результати біохімічних досліджень. У пацієнтів, які отримують стабільні дози метотрексату та не мають попередніх відхилень у загальноклінічних аналізах, рекомендується проводити лабораторні дослідження не рідше, ніж кожні 3 міс. У разі необхідності підвищення дози метотрексату дослідження знову проводяться певний період щомісячно.

При зростанні активності печінкових ферментів вище верхньої межі норми більше ніж у 2 рази доза метотрексату знижується, при зростанні більше ніж у 3 рази — терапія переривається, водночас виключаються всі інші причини підвищення рівня печінкових ферментів, не пов'язані із застосуванням метотрексату [41]. При застосуванні доз, вищих за 15 мг/м<sup>2</sup>/тиж, рекомендується парентеральне введення метотрексату. Також для запобігання небажаним ефектам метотрексату рекомендується використовувати фолієву чи фолінієву кислоту в дозах щонайменше ½ від призначеної тижневої дози метотрексату [53].

### **Чи часто в клінічній практиці відзначається непереносимість метотрексату?**

За даними ретроспективного японського дослідження, опублікованого у 2025 р., оцінювалася

переносимість метотрексату у 52 пацієнтів з ЮІА, які отримували середньотерапевтичні дози метотрексату 10 мг/м<sup>2</sup>/тиж (третина з них у складі комбінованого лікування), 68% пацієнтів через 6–12 міс від початку його прийому / введення описували появу перших симптомів його непереносимості, проте зміна лікування відбулася лише у 21% пацієнтів. Дані досліджень у дорослих, власні спостереження [54, 55] демонструють зіставність результатів. Таким чином, непереносимість метотрексату є частим явищем під час лікування, проте не завжди показанням до його відміни.

### **Що впливає на переносимість метотрексату?**

Велика кількість досліджень свідчать, що стать, діагноз, субтип ювенільного артриту, наявні на момент ініціації лікування метотрексатом лабораторні відхилення (в тому числі висока активність хвороби за маркерами запалення, гіпертрансаміназемія) не впливають на переносимість метотрексату, але особливості його метаболізму, дози, тривалість застосування, шлях введення тощо чинили безумовний вплив [19].

### **Як впливає вік дитини на метаболізм метотрексату та його переносимість?**

Дані проспективного обсерваційного когортного дослідження LORA з оцінкою переносимості метотрексату в осіб старшого віку порівняли з даними у молодих пацієнтів з дослідження YORA. Аналіз показав, що відміна метотрексату через побічні ефекти з боку ШКТ (нудота та блювання) виявлена здебільшого у молодих хворих [56]. З іншого боку, застосування метотрексату у немовлят та дітей (віком до 4 років) з atopічним дерматитом в низьких дозах (0,2–0,7 мг/кг маси тіла) демонструвало дуже хорошу його переносимість, припинення прийому пов'язувалося з недостатньою ефективністю (46,43%) або із занепокоєнням батьків (28,5%), але не з непереносимістю [57]. Зазначене свідчить про потенційно суттєвий вплив психосоматичних реакцій на переносимість метотрексату.

### **Чи впливає на переносимість вже наявне ураження ШКТ?**

ШКТ може бути безпосередньо залучений в патологічний процес при ревматичних захворюваннях (наприклад при системному склерозі, ювенільному дерматоміозиті та автозапальних хворобах) чи може бути ураженим внаслідок дії лікарських засобів, але необхідно враховувати, що будь-яке захворювання ШКТ могло розвинути у пацієнта ще до дебюту ревматичної хвороби.

Проведено дослідження з вивчення переносимості метотрексату у хворих на хворобу Бехчета з ураженням ШКТ та при запальних захворюваннях кишечника (в тому числі з ураженням суглобів). Метотрексат застосовувався парентерально в дозах до 25 мг/м<sup>2</sup>/добу під час ініціації лікування у складі комбінованої терапії (аміносаліцилати, інгібітори ФНП, кортикостероїди). Тільки у 10 із 606 пацієнтів прийом метотрексату був скасова-

ний з різних причин, переносимість його визнана хорошою [58]. Таким чином, наявність будь-яких уражень ШКТ не підвищує ризику розвитку непереносимості метотрексату і не є протипоказанням до його призначення. Але в таких випадках доцільно обговорити оптимальний шлях введення препарату для уникнення додаткового токсичного впливу на вже ушкоджений ШКТ.

### Чи впливають доза і тривалість курсу метотрексату на розвиток небажаних ефектів і непереносимості метотрексату?

За даними ряду дослідників [59–63], застосування вищих доз при терапії метотрексатом призводить до вищої частоти реєстрації небажаних ефектів. При підвищенні дози з 15 до 25 мг/м<sup>2</sup>/добу відмічене зростання частоти побічних явищ до 17%, у тому числі підвищувалася частота реєстрації гіпертранасміназемії. Подальше зниження дози протягом року зумовлювало зниження частоти виявлення уражень ШКТ, у тому числі синдрому гепатоцитолізу, з 43 до 10%. Незважаючи на зростання токсичності при підвищенні дози, переносимість різних доз метотрексату була зіставною [64, 65]. У ряді досліджень [59, 61, 66] продемонстровано, що більша тривалість застосування метотрексату викликає погіршення його переносимості.

### Чи підвищує ризик розвитку небажаних явищ та непереносимості метотрексату призначення комбінованого лікування?

Численні дослідження у дорослих і дітей показали вищу ефективність комбінованої терапії (імунобіологічні препарати разом з метотрексатом) порівняно з монотерапією метотрексатом [67–69]. Токсичність різних доз метотрексату та ефективність комбінованого лікування (адалімумаб з метотрексатом) вивчалася у двох дослідженнях (CONCERTO — ранній ревматоїдний артрит та MUSICA — у пацієнтів з недостатньою відповіддю на метотрексат), в яких визначено, що побічні ефекти, пов'язані з метотрексатом, відмічені у 30% пацієнтів, і більшість із них були легкими. Прийом метотрексату був припинений з цього приводу лише у 0,5–1,3% пацієнтів [70]. Таким чином, використання водночас декількох лікарських засобів суттєво покращувало результати лікування, зменшувало загальну його тривалість і не впливало на переносимість метотрексату. Необхідно відмітити, що попередня непереносимість метотрексату не є підставою замінювати його монотерапією імунобіологічними препаратами, оскільки відсутність застосування БХМТ може знизити загальну ефективність лікування, адже метотрексат призначається пацієнтам поєднано з імунобіологічною терапією для покращення відповіді та/або зниження синтезу антитіл [41].

### Як впливає шлях введення метотрексату на його ефективність, токсичність та переносимість?

Як відомо, через обмежені можливості транспортерів у кишечнику фармакокінетичний профіль

при пероральному застосуванні метотрексату є нелінійним, тому пероральний прийом доз, вищих за 15 мг/м<sup>2</sup>, демонструє зниження біодоступності таблетованого метотрексату порівняно з його підшкірним введенням на 10–27%. Але проведене у 2022 р. у 640 дорослих з ревматоїдним артритом порівняльне дослідження із застосування метотрексату перорально та парентерально показало, що пероральний прийом у дозах, нижчих за 25 мг/тиж, не поступається підшкірному введенню за оцінкою ефективності, але демонструє менше побічних ефектів (41 проти 52%,  $p=0,005$ ), особливо гематологічних і біохімічних порушень, і нижчу частоту призначення протиблювотних засобів [71]. Враховуючи, що в цьому дослідженні у пацієнтів, які отримували метотрексат перорально, відмічено нижчу активність хвороби, і тому перорально призначена доза метотрексату була нижчою, відзначена менша кількість небажаних ефектів у перорального метотрексату потребує подальшої оцінки.

Біодоступність метотрексату, прийнятого перорально, порівняно з підшкірним введенням вивчалася не тільки у дорослих, але й у дітей, і, на думку деяких авторів [72], при парентеральному застосуванні зафіксована краща його переносимість. Згідно з іншим дослідженням, у хворих на ЮІА за даними регресійного аналізу підтверджена можливість повного залучення метотрексату в метаболізм при підшкірному введенні, показано, що біодоступність перорального метотрексату була на 11–15% нижчою. Проте дози, застосовані перорально, також були дещо нижчі (6,1–22,5 мг/м<sup>2</sup>) порівняно із застосованими підшкірно (8,8–28,6 мг/м<sup>2</sup>) [73].

### Як впливають генетичні особливості метаболізму метотрексату на його переносимість?

Дослідження впливу на переносимість препарату поліморфізму генів, які кодують білки, залучені у метаболізм метотрексату, проведені переважно у дорослих, загалом ретельно вивчалися мутації в 7 генах (*SLCO1B1* — 4 дослідження, *SLC19A1* — 2 дослідження, *MTHFR* — 4 дослідження, *ATIC-1 ADORA2a* — 2 дослідження, *AMDP1* — 2 дослідження, *MTHFD1* — 1) [74–85]. Найбільше вивчені гени білків-переносників: ген *RFC1/SLC19A*, що кодує відновлений переносник фолату, який транспортує метотрексат у клітину; ген *ABCB1* (ATP Binging Cassette B1 або P-глікопротеїн), який кодує білок, що виводить метотрексат з клітини. Доведено, що варіанти генів-переносників *SLC19A1/RFC-1 (rs1051266 та rs2838956)* та *ABCB1 (rs1045642 та rs1128503)* впливають на приплив та відтік метотрексату з тканин, що призводить до зміни його терапевтичних ефектів, але суттєво не впливає на переносимість. Мінорний алель *ATIC C347G (rs2372536)* та *ATIC T675C (rs4673993)* може впливати на відповідь на монотерапію метотрексатом у пацієнтів малайського походження [86].

З іншого боку, нуклеотидні заміни в гені *MTHFR*, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу, яка розщеплює метотрексат, безпосе-

редньо впливають на токсичність та переносимість метотрексату. Так, алельний поліморфізм C677T (rs1801133) та A1298C (rs1801131) значно знижує синтез та функцію редуктази та асоціюється з поганою переносимістю метотрексату. Доведено, що пацієнти з рівнем ферменту в крові, вищим ніж 60 нмоль/л, та носії гомозиготного варіантного генотипу мали у 14 разів кращу відповідь на метотрексат та у 3,7 раза кращу його переносимість [87]. Одноцентрове дослідження за участю 104 дітей з ЮІА, які отримували стабільні дози метотрексату, вивчало 34 однонуклеотидні поліморфізми у 18 генах метаболічного шляху метотрексату. Воно показало, що у групи пацієнтів з MTXGlu3–5-поліморфізмом відмічені найвищі концентрації метотрексату і частіше розвивалася гіпертрансаміназемія [88]. Таким чином, у пацієнтів з поганою переносимістю метотрексату доцільно визначити особливості його метаболізму та алельний поліморфізм генів, що кодують ферменти фолатного обміну, для оптимізації тактики подальшого лікування.

#### Для чого визначити рівень метотрексату в сироватці крові?

Оцінка рівня метотрексату в крові може бути показовою як щодо оцінки ефективності (чи досягнутий цільовий рівень), так і для оцінки ризиків токсичності (чи не надмірний його рівень). Необхідно зауважити, що фармакокінетика метотрексату дещо відрізняється у дітей та дорослих. Дозонормалізовані концентрації метотрексату у дітей нижче, ніж у дорослих, тому дози, які застосовують в педіатричній практиці, із розрахунку на одиницю маси тіла або на одиницю площі поверхні тіла вищі. Також на концентрацію метотрексату в крові впливають мальабсорбція та прискорення метаболізму. Саме тому біодоступність метотрексату у дітей коливається в широких межах (діапазон 28–94%), і на це можуть певною мірою впливати особливості дієти у дитини. На рівень метаболітів метотрексату в плазмі крові дітей впливають не лише генетично зумовлені особливості його метаболізму та фармакокінетичні особливості дитячого віку, але й дотримання режиму прийому препарату пацієнтами. Показано, що у хворих, які не дотримуються режиму прийому метотрексату, відмічають нижчі його концентрації в крові. Кількісне визначення гідроксильованого метотрексату та співвідношення метотрексату до його метаболітів може надати додаткову інформацію про момент прийому ліків. Проведене у 2024 р. ретроспективне обсерваційне дослідження у 43 пацієнтів з ЮІА показало, що дотримання режиму прийому метотрексату при ініціації терапії становило лише 88%, а після 1 року — лише 77%. У підлітків відмічено вищий ризик недотримання режиму застосування ( $p=0,002$ ) [89]. Інше проспективне дослідження (37 хворих на ЮІА, які отримували лікування метотрексатом в середньому протягом 50 міс) показало, що частота дотримання режиму прийому метотрексату (80,5%) була зіставною з частотою досягнення пацієнтами

ремисії (75,6%) після лікування вже через 7,5 міс. Тоді як побічні ефекти метотрексату зареєстровані лише у 13,5% пацієнтів, що значно менше за частоту недотримання пацієнтами режиму його прийому [90, 91].

Таким чином, у клінічній практиці визначення рівня метотрексату в сироватці крові може бути корисним інструментом для лікарів як для оцінки причин його недостатньої ефективності, так і для виявлення недотримання режиму лікування метотрексатом.

#### Що робити, коли у дитини виявлена непереносимість метотрексату?

Якщо пацієнт має позитивний результат лікування, є необхідність продовжити прийом метотрексату, але він / вона відзначає ознаки його непереносимості, лікар постає перед необхідністю надати дитині рекомендації, які покращать її стан та прихильність до лікування. З цією метою використовувалася та досліджувалася велика кількість методів. Якщо пропозиції Scheuigen та співавторів щодо приховування дози та маскування смаку не показали достатньої ефективності, то, за даними огляду Shea та співавторів, запропонований A. Martini та співавторами спосіб підвищення дози фолатів за рахунок їх додаткового призначення за 48 год до та протягом 48 год після прийому метотрексату залишається простим та ефективним для зменшення проявів непереносимості метотрексату [91–93].

Іншим ефективним методом зменшення проявів непереносимості метотрексату визнані поведінкові стратегії. Гіпноз, візуалізація або різні методи релаксації зменшують антиципаційну нудоту та блювання у пацієнтів з онкологічними хворобами, причому наполегливо рекомендується зосередитися на запобіганні гострій нудоті, викликаній метотрексатом, оскільки це є незалежним фактором ризику антиципаційної нудоти та блювання. Результативність поведінкових стратегій базується на тому, що непереносимість метотрексату частково є наслідком негативного психологічного сприйняття, і її прояви можуть відмічатися взагалі без прийому метотрексату. Але поведінкові стратегії у дітей досі не є дослідженими. Запропоноване плацебо-контрольоване дослідження із залученням таких методів керування переносимістю метотрексату, але внаслідок нерозв'язаних етичних питань воно поки не проведене [19].

Премедикація протиблювотними засобами здається оптимальним методом усунення симптомів і є ефективною в разі істинних токсичних реакцій метотрексату. За даними Кокранівського огляду, у пацієнтів з ревматоїдним артритом на 9% знижується ризик розвитку блювання при превентивному прийомі протиблювотних засобів. Британське опитування лікарів, які спостерігають хворих на ЮІА, показало, що 21% з них обирають саме таку тактику. У ретроспективному дослідженні 50 дітей з хворобою Крона було показано, що при застосуванні ондасетрону лише 2% відчували нудоту ( $p<0,001$ ) після прийому метотрексату, аналогічні дані отримані у хворих на ЮІА [94–96].

Розділення дози метотрексату на 2 прийоми на тиждень досліджене тільки у дорослих. За даними одного дослідження, воно було ефективним, за даними іншого — ні [97, 98]. Дослідження щодо розділеного дозування у дітей не проводилися, але, враховуючи значення поведінкових реакцій у розвитку непереносимості метотрексату, коли навіть очікування прийому суттєво погіршує самопочуття дитини ще до прийому препарату, навряд чи підвищення частоти застосування матиме реальну ефективність.

Враховуючи вищеописані особливості транспорту метотрексату і вірогідне зменшення проявів непереносимості при застосуванні парентерального метотрексату, може бути корисним переведення пацієнтів з непереносимістю на парентеральне введення рівної дози. Це також дозволить контролювати потрапляння метотрексату в організм дитини й уникнути приховування факту його незастосування. За даними досліджень Žuber та співавторів та Alsufyani та співавторів, перехід на парентеральний метотрексат покращує переносимість у 82–92% хворих на ЮІА з непереносимістю метотрексату, але автори зазначають, що самі ін'єкції теж чинять психологічний несприятливий вплив на дитину [99].

Таким чином, пацієнту дитячого віку з непереносимістю метотрексату можна запропонувати відволікання як потенційно впливову поведінкову стратегію, підвищити дозу фолатів, призначити протиблювотні засоби та перейти на парентеральний шлях введення метотрексату. У разі відсутності ефективності цих заходів необхідним є визначення особливостей метаболізму метотрексату доступним шляхом для ухвалення рішення щодо заміни метотрексату на інший засіб БХМТ у разі виявлення певних генетичних або біохімічних змін.

### Чи лікування метотрексатом пожиттєве?

Ні, у разі ефективності метотрексату припинення лікування розглядається через 2 роки після настання ремісії. Рішення про скасування метотрексату, як і інших базисних препаратів, ухвалюють індивідуально. Рекомендується поступове припинення прийому метотрексату з кроком 2,5 мг кожні 6–8 тиж або збільшення інтервалу між дозами. Після зниження дози до 10 мг при попередньому застосуванні підшкірного введення метотрексату доцільно перевести пацієнта на пероральний прийом [41].

Сьогодні обговорюються можливості передбачити ефективність / доцільність призначення метотрексату ще в дебюті хвороби, але остаточно ці питання не розв'язані і біологічні маркери не визначені [100].

### Що робити для підвищення комплаєнтності пацієнтів, які отримують метотрексат?

Пацієнтам, які отримують лікування метотрексатом, доцільно надати пам'ятку з наступними порадами або проговорити їх під час візиту [101].

- Ви повинні регулярно відвідувати лікаря і проводити аналізи за його рекомендаціями.

- Перш ніж приймати будь-які інші ліки, обов'язково повідомте лікаря, який призначив препарат, що ви приймаєте метотрексат.
- Дітям, які приймають метотрексат, також необхідно вживати добавки фолієвої кислоти. Її не слід приймати в той самий день, що й щотижневий прийом метотрексату.
- Метотрексат усуває симптоми захворювання і знижує ризик неконтрольованого запалення, яке може спричинити довгострокове ушкодження суглобів та інших органів.
- Якщо ви пошукаєте інформацію про метотрексат в інтернеті, то побачите, що він застосовується як хіміотерапевтичний засіб. Однак оскільки при ревматичних хворобах призначається значно нижча доза метотрексату, ревматологи не називають це хіміотерапією, на відміну від онкологів.
- Метотрексат вводять 1 раз на тиждень в один і той самий день у формі таблеток, рідини або ін'єкції. Ін'єкція може забезпечити краще всмоктування та меншу кількість побічних ефектів. Його вводять під шкіру в жирову тканину стегон, живота або плечей. Ваш лікар обрав найкращий варіант для вашої дитини. Ви завжди повинні мити руки до та після введення метотрексату дитині, якщо ви це робите самостійно.
- Повна дія метотрексату може настати через 8–12 тиж. Спочатку ви можете не відчувати жодної користі, але, ймовірно, метотрексат діє. Важливо, щоб ви отримували лікування щотижня.
- Метотрексат не є знеболювальним препаратом, тому дитині, можливо, все одно доведеться приймати протизапальні препарати (такі як ібупрофен, диклофенак, напроксен тощо), які призначив лікар. Як тільки метотрексат почне діяти (що може зайняти 6–8 тиж), їх буде відмінено.
- Вашій дитині потрібно буде приймати метотрексат щонайменше 2 роки після того, як запалення усунуть. Ваш лікар буде ретельно стежити за станом дитини, щоб визначити правильний час для припинення лікування або зниження дози.
- Під час прийому метотрексату потрібно регулярно здавати аналізи крові. Спочатку це буде кожні 2 тиж протягом 1-го місяця. Потім це буде щомісяця. Після того як результати стабілізуються, це буде кожні 3 міс. Це необхідно для того, щоб виявити ознаки небажаних ефектів лікування заздалегідь.
- Деякі побічні ефекти при лікуванні метотрексатом можна зменшити. Це досягається шляхом збільшення кількості фолієвої кислоти, яку ви вживаєте. Якщо виникає проблема з нудотою, ваш лікар призначить ліки від нудоти.
- Якщо у дитини висока температура тіла (38 °C або вище) або дитина загалом погано почуває себе, не давайте дитині метотрексат в цей день та зверніться по медичну допомогу до свого сімейного лікаря або педіатра.

- Метотрексат може зробити шкіру дитини більш чутливою до сонячного світла, тому доцільно використовувати сонцезахисні засоби.
- Метотрексат іноді може знизити здатність боротися з інфекцією. Якщо ви вважаєте, що дитина стала частіше хворіти, обговоріть це з лікуючим лікарем.
- Більшість ліків можна безпечно приймати разом із метотрексатом. Деякі препарати (наприклад бісептол) взаємодіють з метотрексатом, тому їх прийом небезпечний.
- Метотрексат слід зберігати при кімнатній температурі (нижче 25 °C) у недоступному для дітей місці.
- Якщо дитина пропустила прийом і ви згадали про це наступного дня, можна негайно прийняти свою звичайну дозу метотрексату. Однак якщо ви згадали пізніше, ніж через 48 год, пропустіть прийом метотрексату того тижня та почніть приймати його знову наступного тижня. Пропуск однієї дози зазвичай не призводить до повернення симптомів хвороби.
- Вживання алкоголю слід звести до мінімуму під час прийому метотрексату. Це пояснюється тим, що ця комбінація підвищує потенціал для пошкодження печінки.

Обговоріть це з дитиною-підлітком.

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на відкриття нових методів лікування в дитячій ревматології, метотрексат залишається основним препаратом базисної терапії, який демонструє протягом пів століття високу ефективність та хороший профіль безпеки.

Сучасні знання дозволяють використовувати всі можливості метотрексату, а адекватний моніторинг — уникати потенційних ризиків.

Непереносимість метотрексату часто зумовлена психосоматичними ефектами, що потребує подальшого вивчення.

Використання рекомендацій щодо застосування метотрексату, попередження та терапії непереносимості суттєво покращує якість життя хворих на ревматичні захворювання дітей.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ошлянська О.А., Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Омельченко Л.І. (2024) Доступність високовартісних ліків для лікування ревматичних хвороб у дітей в Україні під час воєнного стану (перші результати дослідження АДРУ). УРЖ, № 4(98).
2. Hanoodi M., Mittal M. (2024) Methotrexate. [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114).
3. Claas H., Faekah G., Dirk F. (2015) Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target *Nature Reviews Rheumatology*, 11: 290–300. doi:10.1038/nrrheum.2014.212.
4. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. (2019) Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, 3. *Ann. Rheum. Dis.*, 78: 736–745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089.
5. Hellmich V., Agueda A., Monti S. et al. (2020) 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large ves-

sel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 79: 19–30. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672.

6. Bellutti Enders F., Bader-Meunier B., Baidam E. et al. (2017) Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.*; 76: 329–340. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209247.

7. Groot N., de Graeff N., Avcin T. et al. (2017) European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann. Rheum. Dis.*; 0: 1–5. doi:10.1136/annrheumdis-2016-211001.

8. ter Haar N.M., Oswald M., Jeyaratnam J. et al. (2015) Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.*; 74: 1636–1644. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207546.

9. Onel K.B., Horton D.B., Lovell D.J. et al. (2022) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis & Rheumatology*; 0: 1–16. DOI 10.1002/art.42036.

10. Onel K.B., Horton D.B., Lovell D.J. et al. (2022) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 0: 1–17. DOI 10.1002/art.42037.

11. Chung Sh.A., Langford C.A., Maz M. et al. (2021) 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Care & Research*, 73(8): 1088–1105. DOI 10.1002/acr.24634.

12. Chung Sh.A., Gorelik M., Langford C.A. et al. (2021) 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis Care & Research*, 73(8): 1061–1070. DOI 10.1002/acr.24633.

13. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T. et al. (2019) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 71(6): 717–734. doi:10.1002/acr.23870.

14. Angeles-Han S.T., Ringold S., Beukelman T. et al. (2019) American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Care & Research*, 71(6): 703–716. DOI 10.1002/acr.23871.

15. Zulian F., Culpo R., Sperotto F. et al. (2019) Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 78(8): 1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.

16. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. (2016) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*; 76 (8).

17. Constantin T., Foeldvari I., Anton J. et al. (2018) Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Dis.*; 77: 1107–1117.

18. Hamed K.M., Dighriri I.M., Baomar A.F. et al. (2022) Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 14(9): e29518. doi: 10.7759/cureus.29518.

19. Wibrand C., Kyvsgaard N., Herlin T., Glerup M. (2024) Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis: Definition, Risks, and Management. *Paediatr Drugs*. 26(5): 479–498. doi: 10.1007/s40272-024-00643-9.

20. Fujimori T., Sano C., Ohta R. (2024) Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Due to Long-Term Usage of Methotrexate: A Case Report. *Cureus*. 20; 16(4): e58659. doi: 10.7759/cureus.58659.

21. Jakubovic B.D., Donovan A., Webster P.M., Shear N.H. (2013) Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can. Respir. J.*, 20(3): 153–5. doi: 10.1155/2013/527912.

22. Al Nokhatha S.A., Harrington R., Conway R. (2020) Editor's Pick: Methotrexate and the lung in rheumatoid arthritis. *European Journal of Internal Medicine*, 67: 7–101. [www.emjreviews.com/](http://www.emjreviews.com/)

rheumatology/article/editors-pick-methotrexate-and-the-lung-in-rheumatoid-arthritis.

**23. Sadoghi B., Kränke B., Cerroni L., Weger W.** (2020) Unusual Cutaneous Reaction at Site of Methotrexate Injection in Two Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. doi: 10.2340/actadv.v101.352. medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/352/981.

**24. Shivani J. et al.** (2024) Cutaneous manifestations of systemic methotrexate toxicity. *JAAD*, 15: 179–181. doi: 10.1016/j.jid.2024.02.013.

**25. Kevat S. et al.** (1988) Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*; 3(3): 197–208. doi: 10.1007/BF03259882.

**26. Kremer J.M., Alarcón G.S., Lightfoot R.W.** (1994) Hepatotoxicity associated with chronic low-dose methotrexate for nonmalignant disease. *Arthritis Rheum.*; 37(3): 316. www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-associated-with-chronic-low-dose-methotrexate-for-nonmalignant-disease#H6.

**27. Laharie D., Seneschal J., Schaeffer T. et al.** (2010) Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *SOJ Hepatol.*, 53(6): 1035–40.

**28. Conway R., Conway J.J.C.R., Carey J.J. et al.** (2017) Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J. Hepatol.*; 9(26): 1092–1100. PMID: 28989565. DOI: 10.4254/wjh.v9.i26.1092.

**29. Brotherton T., Mahmoud M., Burton S., Qureshi K.** (2024) Liver Elastography for the Detection of Methotrexate-Induced Liver Injury: A Retrospective Study. *EMJ*, 9(10): 118–125. DOI/10.33590/emj/10304060. doi.org/10.33590/emj/10304060.

**30. Kranidioti, H., Manolakopoulos S, Kandili A. et al.** (2016) Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan®) in rheumatic patients during methotrexate treatment. *Mediterranean Journal of Rheumatology*; 27: 40–47. 10.31138/mjr.27.2.40.

**31. Yassin N.A., Haroon M., Elhamshary A.** (2021) Methotrexate Hepatotoxicity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-Center Study. *Curr. Rheumatol. Rev.*; 17(2): 242–246. doi: 10.2174/1573397116666201211123142. PMID: 33308133.

**32. Hashkes P.J., Balistreri W.F., Bove K.E. et al.** (1999) The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 134: 47–52.

**33. Anderscorresponding H.-J., Vielhauer V.** (2011) Renal comorbidity in patients with rheumatic diseases *Arthritis Res. Ther.*; 13(3): 222. doi: 10.1186/ar3256.

**34. Cafarotti A., Marcovecchio M.L., Lapergola G. et al.** (2023) Kidney function and renal resistive index in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Med.*, 23(3): 759–766. doi: 10.1007/s10238-022-00898-x.

**35. Khoroshun K., Bantel C., Hoffmann F. et al.** (2025) Methotrexate-related drug reactions on kidneys and liver in rheumatoid arthritis: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance. *Arthritis Res. Ther.*, 27: 80. doi.org/10.1186/s13075-025-03551-6.

**36. Chikura B., Sathi N., Dawson J.K.** (2009) Methotrexate Induced Pneumonitis: A Review Article. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 5(1): 12–20. DOI: doi.org/10.2174/157339809787354038.

**37. Vinay V., Munjal S.K., Verma P. et al.** (2022) Methotrexate induced pneumonitis – A case report and review of literature. *J. Family Med. Prim. Care*, 11(8): 4844–4846. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_280\_22.

**38. Garcha G., Dominguez B., Otegbeye O., Nasser W.** (2021) *Methotrexate-induced pneumonitis. Chest.*; 160: A1652. doi: 10.1016/J.CHEST.2021.07.1503.

**39. Lalevée S., Lebrun-Vignes B., Simon C. et al.** (2019) French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance. Cytopenia induced by low-dose methotrexate: An analysis of 433 cases from the French pharmacovigilance database. *Eur. J. Intern. Med.*; 67: 97–101. doi: 10.1016/j.ejim.2019.07.016.

**40. Vanni K.M.M., Lyu H., Solomon D.H.** (2020) Cytopenias among patients with rheumatic diseases using methotrexate: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*, 59(4): 709–717. doi: 10.1093/rheumatology/kez343.

**41. Calvo I., Antón J., López Robledillo J.C. et al.** (2016) Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An. Pediatr. (Barc)*, 84(3): 177.e1–8. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005.

**42. Malaviya A.P., Ledingham J., Bloxham J. et al.** (2014) The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 53(7): 1344–6. doi: 10.1093/rheumatology/keu168.

**43. Hsu C.-Yu., Ko C.-H., Wang J.-L. et al.** (2019) Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: a nationally representative cohort study. *Arthritis Research & Therapy*; 21: 211. doi.org/10.1186/s13075-019-1997-5.

**44. Ringold S. Weiss P.F. Beukelman T. et al.** (2013) Update of the 2011 ACR Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.*; 65(10): 2499–512. doi: 10.1002/art.38092.

**45. Malaviya A.P., Ledingham J., Bloxham J. et al.** (2014) Assessing, Managing and Monitoring Biologic Therapies for Inflammatory Arthritis. RCN Guidance for Rheumatology Practitioners Fourth edition, Assessing, Managing and Monitoring Biologic Therapies for Inflammatory Arthritis. *Rheumatology*; 53: 1344–1346. doi:10.1093/rheumatology/keu168.

**46. Biologics guidance document for Rheumatology Practitionershttps: the 4th edition of the RCN.** (2017) arma.uk.net/biologics-guidance-document-for-rheumatology-practitioners/my.rcn.org.uk/RCNguidance.

**47. Holroyd C. Seth R., Bukhari M. et al.** (2018) The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 58. 10.1093/rheumatology/key298.

**48. Calvo C., Udaondo C.** (2021) COVID-19 in Children With Rheumatic Diseases in the Spanish National Cohort EPICO-AEP. *J. Rheumatol.*; 48(7): 1190–1192. doi: 10.3899/jrheum.201548.

**49. Haşlak F., Yıldız M., Adrovic A. et al.** (2020) Childhood Rheumatic Diseases and COVID-19 Pandemic: An Intriguing Linkage and a New Horizon. *Balkan. Med. J.*; 37(4): 184–188. doi: 10.4274/balkan-medj.galenos.balkanmedicaljournal.org/uploads/pdf/pdf\_BMJ\_2199.pdf.

**50. Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M. et al.** (2011) EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(10): 1704–12. doi:10.1136/ard.2011.150193.

**51. Landewe R.B.M., Kroon F.P.B., Alunno A. et al.** (2022) EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann. Rheum. Dis.*; 0: 1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2021-222006.

**52. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D. et al.** (2023) American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol.*; 75(1): E1–E16. doi: 10.1002/art.42372.

**53. Whittle S., Hughes R.A.** (2004). Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: A review. *Rheumatology (Oxford, England)*, 43: 267–71. 10.1093/rheumatology/keh088.

**54. Yuda A., Nozawa T., Hattori S. et al.** (2025) Intolerance of oral methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Int.*; 67(1): e70112. doi: 10.1111/ped.70112.

**55. Schnabel A., Herlyn K., Burchardi C. et al.** (1996) Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*; 15(5): 195–200. doi: 10.1007/BF00290521.

**56. Bayrak E.D., Aktas I.** (2023) Efficacy and gastrointestinal tolerability of methotrexate in late-onset rheumatoid arthritis patients: a prospective cohort study. *Egypt Rheumatol. Rehabil.*, 50: 8. doi.org/10.1186/s43166-023-00178-w.

**57. Barak Levitt J.A., Alemi S., Ollech A. et al.** (2023) Treatment with Methotrexate in Infants and Toddlers with Atopic Dermatitis: A Retrospective Multi-Center Study. *J. Clin. Med.*; 12(16): 5409. doi: 10.3390/jcm12165409.

**58. Park J., Cheon J.H., Park Ye. et al.** (2018) Efficacy and tolerability of methotrexate therapy for refractory intestinal Behçet's

disease: a single center experience. *Intest. Res.*; 16(2): 315–318. doi.org/10.5217/ir.2018.16.2.315.

**59. Bulatović M., Heijstek M.W., Verkaaik M. et al.** (2011) High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.*; 63(7): 2007–13. doi.org/10.1002/art.30367.

**60. Kaya Akca U., Farisogullari B., Yardimci G.K. et al.** (2021) Real-world data on MTX tolerance with regimens used in children versus adults. *Clin. Rheumatol.*; 40(12): 5095–102. doi.org/10.1007/s10067-021-05802-8.

**61. Mulligan K., Kassoumeri L., Etheridge A. et al.** (2013) Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis and how these impact on quality of life. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 11(1): 23. doi.org/10.1186/1546-0096-11-23.

**62. Dupont-Lucas C., Grandjean-Blanchet C., Leduc B. et al.** (2017) Prevalence and risk factors for symptoms of methotrexate intolerance in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*; 23(2): 298–303. doi.org/10.1097/mib.0000000000001014.

**63. Fráňová J., Fingerhutová Š., Kobrová K. et al.** (2016) Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 14(1): 36. doi.org/10.1186/s12969-016-0099-z.

**64. Nalwa H.S., Barwal T.S., Chugh P. et al.** (2025) High prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *BMC Rheumatol.*; 9: 89. doi.org/10.1186/s41927-025-00466-2.

**65. Mikkelsen T., Thorn C., Yang J. et al.** (2011) PharmGKB summary methotrexate pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*; 21(10): 679–686. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93.

**66. Wibrand C., Kyvsgaard N., Christensen A.E. et al.** (2023) The role of liver transaminase levels in methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis—a cross-sectional study. *Rheumatol. Int.*; 43(5): 875–80. doi.org/10.1007/s00296-023-05297-3.

**67. Donahue K.E., Schulman E.R., Gartlehner G. et al.** (2020) Comparative Effectiveness of Combining MTX with Biologic Drug Therapy Versus Either MTX or Biologics Alone for Early Rheumatoid Arthritis in Adults: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.*; 34(10): 2232–2245. doi: 10.1007/s11606-019-05230-0.

**68. Civino A., Diomeda F., Burrone M. et al.** (2025) Update on Biologic Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Five-year Narrative Review. *Biologics: Targets and Therapy*; 19: 425–441. www.dovepress.com.

**69. Demirhan F.G., Ayaz N.A.** (2023) Comparison of biologic monotherapy versus biologic and disease-modifying anti-rheumatic drug combination in the treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Turk. J. Pediatr. Dis.*; 17(5): 406–411. DOI: 10.12956/tchd.1345189.

**70. Burmester G.R., Kaeley G.S., Kavanaugh A.F. et al.** (2017) Treatment efficacy and methotrexate-related toxicity in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate in combination with adalimumab. *RMD*; 3(2): e000465. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000465.

**71. Heuvelmans J., den Broeder N., van den Elsen G.A.H. et al.** (2021) Effectiveness and tolerability of oral vs subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 61(1): 331–336. doi: 10.1093/rheumatology/keab313.

**72. Kyvsgaard N., Mikkelsen T.S., Thastum M. et al.** (2019) Increased methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis compared to acute lymphoblastic leukaemia in children. *PLoS ONE*; 14(7): e0219539. doi.org/10.1371/journal.pone.0219539.

**73. Tuková J., Chládek J., Němcová et al.** (2008). Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*; 27: 1047–53.

**74. Kyvsgaard N., Mikkelsen T.S., Als T.D. et al.** (2021) Single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 19(1): 51. doi.org/10.1186/s12969-021-00539-9.

**75. Roszkiewicz J., Michałek D., Ryk A. et al.** (2021) SLCO1B1 variants as predictors of methotrexate-related toxicity in children

with juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*; 50(3): 213–7. doi.org/10.1080/03009742.2020.1818821.

**76. Lima A., Bernardes M., Azevedo R. et al.** (2014) SLC19A1, SLC46A1 and SLCO1B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients. *Toxicol. Sci.*; 142(1): 196–209. doi.org/10.1093/toxsci/ktu162.

**77. Sundaresan J., Hamelink W.J., Hebing R.C.F. et al.** (2026) Drivers of Methotrexate Polyglutamate Concentration in Erythrocytes: Insights from Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Pharmaceuticals, 9(2): 267. doi.org/10.3390/ph19020267.

**78. Roszkiewicz J., Michałek D., Ryk A. et al.** (2020) The impact of single nucleotide polymorphisms in ADORA2A and ADO-RA3 genes on the early response to methotrexate and presence of therapy side effects in children with juvenile idiopathic arthritis: results of a preliminary study. *Int. J. Rheum. Dis.*; 23(11): 1505–13. doi.org/10.1111/1756-185x.13972.

**79. Mehta R.S., Taylor Z.L., Martin L.J. et al.** (2022) SLCO1B1 \*15 allele is associated with methotrexate-induced nausea in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Transl. Sci.*; 15(1): 63–9. doi.org/10.1111/cts.13130.

**80. Tuková J., Chládek J., Hroch M. et al.** (2010) 677TT genotype is associated with elevated risk of methotrexate (MTX) toxicity in juvenile idiopathic arthritis: treatment outcome, erythrocyte concentrations of MTX and folates, and MTHFR polymorphisms. *J. Rheumatol.*; 37(10): 2180–6. doi.org/10.3899/jrheum.091427.

**81. Scheuern A., Fischer N., McDonald J. et al.** (2016) Mutations in the MTHFR gene are not associated with methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 14(1): 11. doi.org/10.1186/s12969-016-0071-y.

**82. Zajc Avramović M., Dolžan V., Toplak N. et al.** (2017) Relationship between polymorphisms in methotrexate pathway genes and outcome of methotrexate treatment in a cohort of 119 patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*; 44(8): 1216–23. doi.org/10.3899/jrheum.160950.

**83. Almalag H.M., Alsabhan J.F., Alarfaj A.S. et al.** (2025) Factors related to dosing frequency and route of administration in methotrexate intolerance among patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Therapeutic Advances in Drug Safety*; 16: doi:10.1177/20420986251349449.

**84. van Dijkhuizen E.H., Bulatović Č.M., Pluijm S.M. et al.** (2015) Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 13:5. doi.org/10.1186/s12969-015-0002-3.

**85. Kishi S., Cheng C., French D. et al.** (2007) Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. *Blood*; 109(10): 4151–7. doi.org/10.1182/blood-2006-10-054528.

**86. Sha H.X., Veerapen K., Chow S.K. et al.** (2022) Genetic variations in methotrexate metabolic pathway genes influence methotrexate responses in rheumatoid arthritis patients in Malaysia. *Sci. Rep.*; 12(1): 11844.

**87. Dervieux T., Furst D., Lein D.O. et al.** (2004) Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*; 50(9): 2766–74. doi.org/10.1002/art.20460.

**88. Becker M.L., Gaedigk R., van Handel L. et al.** (2010) The effect of genotype on methotrexate polyglutamate variability in juvenile idiopathic arthritis and association with drug response. *Arthritis Rheum.*; 63(1): 276–85. doi.org/10.1002/art.30080.

**89. Möhlmann J.E., de Roock S., Egas A.C. et al.** (2024) Adherence to low-dose methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis using a sensitive methotrexate assay. *Pediatr. Rheumatol.*; 22: 52. doi.org/10.1186/s12969-024-00988-y.

**90. Faza'a A., Rouatbi F., Miladi S. et al.** (2021) Efficacy and tolerance of methotrexate in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatology*; 60(5). P024, keab722.016. doi.org/10.1093/rheumatology/keab722.016.

91. Martini G., Meneghel A., Fastiggi M. et al. (2023) Strategic use of levofolinic acid for methotrexate-induced side effects in juvenile idiopathic arthritis: a prospective observational study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 21(1): 18. doi.org/10.1186/s12969-023-00800-3.

92. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomu E. et al. (2013) Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*; 5: Cd000951. doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2.

93. Scheuern A., Tyrrell P.N., Haas J.P. et al. (2017) Countermeasures against methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis instituted by parents show no effect. *Rheumatology (Oxford)*; 56(6): 901–6. doi.org/10.1093/rheumatology/kew507.

94. Schoemaker C.G., van Dijkhuizen E.H.P., Vastert S.J. (2018) Contradictory and weak evidence on the effectiveness of antiemetics for MTX-intolerance in JIA-patients. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 16(1): 13. doi.org/10.1186/s12969-018-0229-x.

95. Kempinska A., Benchimol E.I., Mack A. et al. (2011) Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*; 53(4): 389–93. doi.org/10.1097/MPG.0b013e31822855e7.

96. Saif S., Kakalia S., Kitchlew R. et al. (2022) Role of ondansetron in reducing methotrexate intolerance in patients with inflammatory arthritis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*; 32(10): 1308–12. doi.org/10.29271/jcsp.2022.10.1308.

97. Asghar M.S., Kumar K., Iqbal S. et al. (2022) Split dosage weekly regimen of oral methotrexate is associated with improved side effect profile in rheumatoid arthritis patients: a quasi-experimental study. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*; 12(4): 34–42. doi.org/10.55729/2000-9666.1085.

98. Dhaon P., Das S.K., Srivastava R. et al. (2018) Oral Methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral methotrexate once weekly in rheumatoid arthritis: a short-term study. *Int. J. Rheum. Dis.*; 21(5): 1010–7. doi.org/10.1111/1756-185x.12910.

99. Pichlmeier U., Heuer K.-U. (2013) Subcutaneous Administration Of Methotrexate With a Prefilled Autoinjector Pen Results In a Higher Relative Bioavailability Compared To Oral Administration Of Methotrex-

ate. ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract number: 1355. [acrabstracts.org/abstract/subcutaneous-administration-of-methotrexate-with-a-prefilled-autoinjector-pen-results-in-a-higher-relative-bioavailability-compared-to-oral-administration-of-methotrexate](https://acrabstracts.org/abstract/subcutaneous-administration-of-methotrexate-with-a-prefilled-autoinjector-pen-results-in-a-higher-relative-bioavailability-compared-to-oral-administration-of-methotrexate).

100. Hidayat R., Fauzia F., Parlindungan F. et al. (2024) Predictive factors of methotrexate monotherapy success in patients with rheumatoid arthritis in a national referral center: a cohort study. *BMC Rheumatol.*; 8(1): 42. doi: 10.1186/s41927-024-00412-8.

101. **Advice for children and young people having Methotrexate/ Version 5** (2025) [www.cuh.nhs.uk/patient-information/advice-for-children-and-young-people-having-methotrexate-injections](https://www.cuh.nhs.uk/patient-information/advice-for-children-and-young-people-having-methotrexate-injections).

## METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN: CURRENT QUESTIONS AND ANSWERS

**O.A. Oshlianska**

*P.L. Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv*

**Abstract.** *Rheumatic diseases in children are difficult to diagnose and treat. Methotrexate is widely used in the treatment of pediatric rheumatic diseases. Despite its use since the 1980s, practicing physicians still have a large number of open questions, which mainly concern its safety and tolerability. The article presents current data on the main adverse events of methotrexate treatment of children with rheumatic diseases, features of its tolerability, effective methods of its elimination and prevention, the possibility of vaccination of children receiving methotrexate and treatment of their comorbid diseases.*

**Keywords:** children, rheumatic diseases, methotrexate, adverse events, intolerance, patient management.

### Відомості про автора

**Ошлянська Олена Анатоліївна** — докторка медичних наук, професорка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра педіатрії № 1, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.  
ORCID: 0000-0002-9782-9709

Надійшла до редакції/Received: 20.01.2026  
Прийнято до друку/Accepted: 12.03.2026