

УДК 615.015.2:615.03:615.065:616.72-002.77

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>

Обзор | Review



# Повышение эффективности и безопасности использования метотрексата: фокус на лекарственные взаимодействия (обзор)

С.А. Докторова<sup>1,✉</sup>, Ю.Ю. Грабовецкая<sup>1,2</sup>, М. Стефанов<sup>1</sup>, В.В. Рафальский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,

ул. Александра Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностическая поликлиника

Областной клинической больницы Калининградской области»,

ул. Клиническая, д. 74, г. Калининград, 236016, Российская Федерация

✉ Докторова Светлана Алексеевна [svdoktorova96@gmail.com](mailto:svdoktorova96@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Метотрексат (МТ) — базисный противовоспалительный препарат (БПВП) в лечении ревматоидного артрита, является эталоном для оценки эффективности и безопасности биологических, а также таргетных синтетических препаратов. Однако узкий терапевтический диапазон МТ, вариабельность фармакокинетических и фармакодинамических показателей у пациентов, а также потенциальные клинически значимые лекарственные взаимодействия могут явиться причинами неэффективности лечения и повышения риска развития нежелательных реакций (НР).

**ЦЕЛЬ.** Описать ключевые клинически значимые лекарственные взаимодействия метотрексата при терапии ревматологических заболеваний и определить возможные подходы к решению данной проблемы на основании анализа данных литературы.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** МТ характеризуется фармакокинетическими лекарственными взаимодействиями, происходящими на этапах всасывания, проникновения в клетку и выведения препарата. Показано, что на элиминацию МТ и его терапевтические эффекты могут оказывать влияние некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, теофиллин, сульфасалазин, антибактериальные средства и ингибиторы протонной помпы. Основными НР, связанными с приемом МТ, являются гематотоксичность, гепатотоксичность, повреждение легочной ткани (интерстициальный пневмонит, фиброз легких) и нарушение функции почек. Тяжесть НР зависит от дозы МТ, сопутствующих заболеваний и приема других препаратов. Токсичность МТ может усиливаться при одновременном приеме лекарственных препаратов, которым свойственны гематотоксичность и негативное влияние на функцию почек (нарушение путей элиминации лекарственных средств). При совместном назначении МТ и лекарственных препаратов, имеющих описанные в литературе клинически значимые лекарственные взаимодействия, также необходимо учитывать факторы риска конкретного пациента. Среди наиболее значимых факторов риска: среднетяжелые и тяжелые нарушения функции почек и печени, пожилой возраст, полипрагмазия и гипоальбуминемия.

**ВЫВОДЫ.** Описаны потенциальные клинически значимые лекарственные взаимодействия между МТ и некоторыми нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальными препаратами, ингибиторами протонной помпы, которые могут привести к повышению токсичности МТ, снижению его эффективности и зависят от индивидуальных особенностей пациентов. Депрескрайбинг, кратковременная отмена и оптимизация дозирования МТ могут рассматриваться как подходы к снижению рисков лекарственного взаимодействия.

**Ключевые слова:** метотрексат; лекарственные взаимодействия; нежелательные реакции; фармакокинетика; фармакодинамика; безопасность лекарственных средств; ревматоидный артрит;

© С.А. Докторова, Ю.Ю. Грабовецкая, М. Стефанов, В.В. Рафальский, 2024

базисные противовоспалительные препараты; биологические препараты; ингибиторы протонной помпы; нестероидные противовоспалительные препараты

**Для цитирования:** Докторова С.А., Грабовецкая Ю.Ю., Стефанов М., Рафальский В.В. Повышение эффективности и безопасности использования метотрексата: фокус на лекарственные взаимодействия (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):285–298. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>

**Финансирование.** Работа была поддержана из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта, научный проект № 123102600004-1.

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Enhancing the Efficacy and Safety of Methotrexate Treatment: A Focus on Drug Interactions (Review)

Svetlana A. Doktorova<sup>1✉</sup>, Yuliya Yu. Grabovetskaya<sup>1,2</sup>, Michail Stefanov<sup>1</sup>, Vladimir V. Rafalskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University,  
14 Alexander Nevsky St., Kaliningrad 236041, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical and Diagnostic Outpatient Clinic of the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region,  
74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russian Federation

✉ Svetlana A. Doktorova [svdoktorova96@gmail.com](mailto:svdoktorova96@gmail.com)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Methotrexate (MTX) is the main disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) and the gold standard for the safety and efficacy evaluation of biologicals and targeted small molecules. However, its narrow therapeutic range, interpatient variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics, and potential clinically relevant drug–drug interactions (DDIs) may lead to treatment failure and increase the risk of adverse drug reactions (ADRs).

**AIM.** The study aimed to describe the main clinically significant DDIs associated with MTX used in rheumatic disease therapy and determine possible approaches to addressing this issue based on a literature review.

**DISCUSSION.** MTX is characterised by pharmacokinetic DDIs during absorption, cell penetration, and elimination. Some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), theophylline, sulfasalazine, antibacterial agents, and proton pump inhibitors (PPIs) affect MTX elimination and therapeutic effects. The main ADRs associated with MTX include haematotoxicity, hepatotoxicity, lung tissue damage (interstitial pneumonitis and pulmonary fibrosis), and renal dysfunction. The severity of these ADRs depends on the dose, comorbidities, and concomitant therapy. The toxicity of MTX may be increased by the concomitant administration of medicinal products that exhibit haematotoxicity and affect renal function (impair the elimination of medicines). When co-administering MTX and medicines having clinically significant DDIs described in the literature, healthcare providers should consider the risk factors for each individual patient. The most significant risk factors include moderate to severe renal and hepatic impairment, older age, polypharmacy, and hypoalbuminemia.

**CONCLUSIONS.** This article describes potential clinically significant interactions between MTX and certain NSAIDs, antibacterial agents, and PPIs that depend on individual patient characteristics and may increase the toxicity or decrease the effectiveness of MTX. MTX deprescribing, short-term withdrawal, and dosing optimisation may be considered as approaches to DDI risk mitigation.

**Keywords:** methotrexate; drug interactions; adverse drug reactions; pharmacokinetics; pharmacodynamics; safety; rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biologicals; proton pump inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory drugs

**For citation:** Doktorova S.A., Grabovetskaya Yu.Yu., Stefanov M., Rafalskiy V.V. Enhancing the efficacy and safety of methotrexate treatment: a focus on drug interactions (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):285–298. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>

**Funding.** This research was supported by funds provided to the Immanuel Kant Baltic Federal University through the Russian Federal Academic Leadership Programme "Priority 2030" (project No. 123102600004-1).

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прорыв в фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний и появление новых таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБВП), на сегодняшний день метотрексат (МТ) занимает одно из ведущих мест в терапии и является основным лекарственным средством (ЛС) в назначениях пациентам<sup>1</sup> [1, 2]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой частоте назначений МТ: согласно мировой статистике, 500 тыс. пациентов с ревматоидным артритом (РА) ежегодно получают лечение данным препаратом [3]. Так, в Румынии в 2014 г. МТ занимал 24,8% [4], в России в 2013–2014 гг. — 52,7%, а в 2017 г. — 58,9% в структуре назначений среди всех ЛС [5]. Общероссийский регистр больных артритом (ОРЕЛ) к 2015 г. включал 58,6% пациентов, которые в качестве базисной терапии получали МТ в парентеральной или таблетированной форме [2]. Более того, согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России [2, 6], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [7], Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR) [8], Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [9] и национальных ассоциаций ревматологов МТ активно рассматривается в качестве препарата первой линии для терапии пациентов как с ранними проявлениями РА, так и с развернутой стадией заболевания [10, 11]. Комбинации МТ с другими БВП, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), тсБВП, а также с глюкокортикостероидами рекомендованы пациентам с высокой активностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [7, 12].

Известно, что МТ демонстрирует достаточно высокую эффективность в терапии аутоиммунных заболеваний. Однако вследствие узкого терапевтического диапазона препарата, вариабельности фармакокинетических и фармакодинамических показателей у различных пациентов, а также потенциальных клинически значимых лекарственных взаимодействий (ЛВ) лечение может быть неэффективным, риски развития нежелательных реакций (НР) повышаются [13].

Важно отметить, что у ревматологических пациентов высока распространенность сопутствующих заболеваний, таких как дислипидемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение и остеопороз, лечение которых сопровождается назначением дополнительных ЛС [14–16]. Кроме того, пациенты часто используют ЛС для симптоматического лечения и имеют высокий риск полипрагмазии, что может значительно увеличить количество потенциальных ЛВ и привести к повышению токсичности терапии, несмотря на применение низких доз препарата, и снижению комплаентности [17, 18]. В исследовании F. Begatini и соавт. [14] у 103 пациентов, принимающих МТ в комбинации с другими ЛС, были зарегистрированы порядка 19 ЛВ, 15 из которых отнесены к тяжелым, 4 — к умеренным; в среднем на 1 пациента приходилось 3,0±1,2 потенциальных ЛВ. Согласно данным, полученным S.N. Ma и соавт. [15], ЛВ явились одной из основных проблем (33,6% случаев), связанных с приемом БВП у пациентов с РА ( $n=200$ ).

С точки зрения клинической значимости целесообразно рассмотреть потенциальные ЛВ МТ, происходящие на фармакокинетическом и фармакодинамическом уровнях, которые могут оказывать влияние на почечные пути элиминации ЛС и терапевтические эффекты.

**Цель работы** — описать ключевые клинически значимые лекарственные взаимодействия метотрексата при терапии ревматологических заболеваний и определить возможные подходы к решению данной проблемы на основании анализа данных литературы.

Поиск информации проводили в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, ScienceDirect, на платформе ResearchGate по ключевым словам на русском и английском языках: «метотрексат», «лекарственные взаимодействия», «базисные противовоспалительные препараты», «ревматоидный артрит», «потребление метотрексата», «безопасность» и «нежелательные реакции». Были проанализированы обзорные статьи, мета-анализы, оригинальные статьи и описания серии случаев, опубликованные в период с 2013 по 2023 гг. В обзор были включены также более ранние публикации, если в них были описаны клинко-фармакологические параметры,

<sup>1</sup> Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия МТ. Дополнительно была использована информация базы данных DrugBank<sup>2</sup>, официальные инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, размещенные на сайтах Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации<sup>3</sup>, Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)<sup>4</sup>, Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)<sup>5</sup>.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Лекарственные взаимодействия

Согласно данным литературы, совместный прием МТ с рядом ЛС приводит к клинически значимым ЛВ [19]. Главным образом, это фармакокинетические взаимодействия, происходящие на уровне проникновения МТ в клетку и выведения через почки [20, 21]. ЛВ могут возникать с препаратами, которые увеличивают/подавляют экспрессию или активность транспортеров ЛС, то есть изменяют функционирование печеночных и почечных путей элиминации МТ [22, 23].

Важно отметить, что существует некоторая разница между ЛВ при применении МТ в низких дозах в ревматологической практике и в высоких дозах при онкологических заболеваниях. Длительное применение низких доз МТ приводит к необходимости расширения назначений: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для лечения обострений заболевания и хронических болей, ингибиторы протонной помпы (ИПП) с целью гастропротекции и антибактериальные средства для лечения инфекционных заболеваний [20].

#### Фармакокинетические взаимодействия метотрексата

После перорального приема МТ всасывается в проксимальной части тощей кишки посредством работы протонно-связанного

транспортера фолатов (PCFT/SLC46A1) [24], который переносит восстановленные фолаты и МТ [25]. Биодоступность МТ в среднем равна 60% и может варьировать в зависимости от дозы, пути введения и индивидуальных особенностей пациентов<sup>6</sup> [26–29]. Данные литературы подтверждают, что совместное применение с ИПП может увеличивать пероральную абсорбцию МТ при конкурентном связывании с белками множественной лекарственной резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), расположенными в слизистой оболочке тонкой кишки [20, 30].

Примерно 46–50% МТ связывается с белками плазмы, преимущественно с альбуминами<sup>7</sup> [26, 29, 31]. Считается, что ЛВ, обусловленные конкуренцией за связь с белками плазмы, не являются клинически значимыми, поскольку МТ не имеет высокой степени связывания с альбумином и имеет низкий коэффициент печеночной экстракции [22]. Однако, согласно официальной инструкции по применению<sup>8</sup>, необходимо проводить тщательное наблюдение пациентов, которым назначается одновременный прием МТ с барбитуратами, салицилатами, доксорубицином, фенитоином и другими препаратами, обладающими высокой степенью связывания с белками плазмы.

Согласно данным литературы, около 10% МТ подвергается пресистемному метаболизму в печени с помощью альдегидоксидазы с образованием активного метаболита — 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ), циркулирующего в крови [29, 32]. Таким образом, печеночный метаболизм МТ не имеет клинического значения в формировании ЛВ препарата. Примерно 5% МТ метаболизируется кишечной микрофлорой, превращаясь в формы 2,4-диамино-N-метилптероиновой (DAMPA) и глютаминовой кислот [25, 29].

Внутриклеточный метаболизм препарата происходит преимущественно в эритроцитах, лейкоцитах, гепатоцитах и синовиоцитах; связан с активностью ферментов фолиполиглутамат синтетазы (FPGS) и γ-глутамилгидролазы (GGH) [31]. Активный транспорт МТ через клеточную

<sup>2</sup> <https://drugbank.com>

<sup>3</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

<sup>4</sup> <https://fda.gov>

<sup>5</sup> <https://ema.europa.eu>

<sup>6</sup> Methotrexate. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>

Метотрексат. Инструкция по медицинскому применению. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-8f676a10a600](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-8f676a10a600)

<sup>7</sup> Jylamvo 2 mg/ml oral solution. Summary of product characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_en.pdf)

<sup>8</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-8f676a10a600](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-8f676a10a600)

мембрану осуществляется с использованием трансмембранной транспортной системы, опосредованной белками-переносчиками [34]. FPGS внутриклеточно опосредует последовательное добавление остатков глутаминовой кислоты к МТ и его превращение в МТ-полиглутамат (МТПГ) [34]. В то же время посредством работы фермента GGH происходит отщепление остатков глутаминовой кислоты от МТПГ, который трансформируется в МТ-глутамат 1 — метаболит, способный покидать клетки с помощью АТФ-транспортеров [29, 35]. Данный механизм позволяет поддерживать равновесную концентрацию (steady-state concentration, CSS) МТ внутри клеток [36].

Внутриклеточное накопление МТПГ способствует продолжительному противовоспалительному действию препарата и позволяет принимать МТ один раз в неделю, несмотря на относительно короткий период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы [37]. В исследовании *in vitro* на культуре гепатоцитов человека было обнаружено, что индукторы цитохрома Р450 типа 2Е1 (этанол, парацетамол) способствуют увеличению окислительного стресса в клетках, содержащих МТПГ, что выражается в увеличении продукции провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ )) и истощении цитозольного и митохондриального глутатиона — важного биологически активного антиоксиданта [38]. Согласно предположениям авторов, описанный механизм усиливает цитотоксичность МТ и может способствовать апоптозу клеток [38]. В литературе описаны различные временные диапазоны  $T_{1/2}$  МТ, в среднем данный показатель находится в пределах 4,5–10,0 ч для малых доз [25]. В начальной фазе  $T_{1/2}$  составляет от 2 до 4 ч, в конечной фазе — 3–10 ч (малые дозы) и 8–15 ч (высокие дозы)<sup>9</sup> [26].

В настоящее время известно, что на выведение МТ и его терапевтические эффекты влияют некоторые НПВП [39–41], теофиллин [42], сульфасалазин [43], антибактериальные средства (ко-тримоксазол, ванкомицин, пенициллины) [20, 44–47] и ИПП [19, 48, 49]. Согласно исследованиям популяционной фармакокинетики, около 80% МТ в неизменном виде выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [25, 29, 35, 50, 51]. В этом процессе принимает участие ряд белков-переносчиков, имеющих сродство к МТ (SLC22A6,

SLC22A8, SLC19A1, ABCG2, ABCC2, ABCC4) [29, 33, 34]. Путем канальцевой секреции транспортеры органических анионов (organic anion transporter, OAT) OAT1, OAT3 и переносчик восстановленных фолатов 1 (reduced folate carrier-1, RFC1) переносят МТ из крови через базолатеральную мембрану. Предполагается, что некоторые НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин) повышают концентрацию МТ за счет снижения его канальцевой секреции через почечные OAT1, OAT3, вероятно, в результате конкуренции, а также за счет уменьшения синтеза простагландинов (уменьшение гломерулярного кровотока и, как следствие, снижение клиренса) [20, 52, 53].

Белки, связанные с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug resistance protein) 2, 4 и BCRP, переносят МТ через апикальную мембрану в мочу, где он выводится из организма [35]. На данном уровне были описаны некоторые ЛВ с ИПП (в частности, омепразол), которые ингибируют АТФ-зависимое выведение МТ через BCRP в проксимальных канальцах почек [20, 30].

Вторым по значимости путем экскреции МТ является выведение неизмененного препарата и его метаболита 7-ОН-МТ с желчью, на который приходится по некоторым данным до 30% всей дозы препарата: 5–20% — МТ, 1–5% — 7-ОН-МТ<sup>10</sup> [29]. И лишь небольшая часть подвергается энтерогепатической рециркуляции (L-форма МТ) [25, 54].

Информация о фармакокинетических параметрах метотрексата обобщена в *таблице 1*.

#### Фармакодинамические взаимодействия метотрексата

Эффективность терапии МТ обусловлена его плеiotропным действием (влиянием на несколько мишеней), включающим ингибирование дигидрофолатредуктазы, уменьшение запасов внутриклеточных фолатов, а также снижение синтеза ДНК [56]. Перечисленные эффекты приводят к развитию антипролиферативного эффекта препарата, который наблюдается при назначении высоких доз МТ [56, 57]. Считается, что противовоспалительный эффект при назначении низких доз опосредуется активностью 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотида (AICAR), который превращается в аденозин — мощный эндогенный противовоспалительный медиатор, при этом

<sup>9</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-afff-8f676a10a600](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-afff-8f676a10a600)

<sup>10</sup> Jylamvo 2 mg/ml oral solution. Summary of product characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_en.pdf)

**Таблица 1.** Фармакокинетические параметры метотрексата**Table 1.** Pharmacokinetic parameters of methotrexate

| Фармакокинетический параметр<br><i>Pharmacokinetic parameter</i>                                                     | Показатель<br><i>Parameter value</i>                                                                                                                                                                                       | Источник<br><i>Source</i>               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Биодоступность (F)<br><i>Bioavailability (F)</i>                                                                     | 64–90%                                                                                                                                                                                                                     | [26–29], <sup>11</sup>                  |
| Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )<br><i>Half-life period (<math>T_{1/2}</math>)</i>                                 | Начальная фаза: 2–4 ч<br>Конечная фаза:<br>• малые дозы — 3–10 ч;<br>• большие дозы — 8–15 ч<br><i>Initial phase: 2–4 h</i><br><i>Terminal phase:</i><br>• <i>low doses: 3–10 h;</i><br>• <i>high doses: 8–15 h</i>        | [25, 26]                                |
| Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ )<br><i>Time to peak concentration (<math>T_{max}</math>)</i> | 0,75–6 ч<br><i>0.75–6 h</i>                                                                                                                                                                                                | [29], <sup>12</sup>                     |
| Максимальная концентрация в сыворотке ( $C_{max}$ )<br><i>Maximum serum concentration (<math>C_{max}</math>)</i>     | 0,3–1,6 мкмоль/л<br><i>0.3–1.6 μmol/L</i>                                                                                                                                                                                  | [55]                                    |
| Метаболиты<br><i>Metabolites</i>                                                                                     | 7-ОН-MT, DAMPA.<br>Внутриклеточные: MT-глутамат, МТПГ 2–5<br><i>7-OH-MTX, DAMPA.</i><br><i>Intracellular: MTX-glutamate, MTXPG 2–5</i>                                                                                     | [25, 29, 32, 34]                        |
| Связывание с белками плазмы<br><i>Plasma protein binding</i>                                                         | 46–50%                                                                                                                                                                                                                     | [26, 29, 31], <sup>13</sup>             |
| Выведение<br><i>Elimination</i>                                                                                      | 80% — почками ( клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и реабсорбция);<br>~20% — с желчью<br><i>80% renal excretion (glomerular filtration, tubule secretion and reabsorption);</i><br><i>~20% biliary excretion</i> | [25, 29, 35, 50, 51, 54], <sup>14</sup> |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. DAMPA — 2,4-диамино-N-метилптерроиновая кислота, 7-ОН-MT — 7-гидроксиметотрексат, MT-глутамат — метотрексат-глутамат, МТПГ 2–5 — метотрексат-полиглутамат с 2–5 остатками глутаминовой кислоты.

Note. DAMPA, 2, 4-diamino-N-methylpteroic acid; 7-OH-MTX, 7-hydroxy-methotrexate; MTX-glutamate, methotrexate glutamate; MTXPG 2–5, methotrexate polyglutamate (2–5 glutamic acid residues).

происходит усиленное высвобождение адениновых нуклеотидов во внеклеточное пространство [58, 59]. Еще один комплексный механизм действия MT был изучен на модели *Drosophila melanogaster*, он связан с подавлением активности внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT [60]. Авторы отмечают, что ингибирование фосфорилирования STAT1 и STAT5 является дозозависимым эффектом и наиболее выражено при концентрации MT  $\geq 1$  мкМ [60], что примерно соответствует уровню максимальной сывороточной концентрации  $C_{max}$  после перорального приема низких доз MT при РА. В других исследованиях при тестировании на клетках человека (HDLM2 — лимфома Ходжкина, HEL — острый миелоидный лейкоз, экспрессирующий вариант JAK2 V617F) MT значительно снижал

фосфорилирование JAK1, STAT1 и STAT5 [61]. Учитывая тот факт, что внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT играет важную роль в воспалительных процессах, можно предположить, что ингибирование данного пути может быть эффективным при терапии РА низкими дозами MT [57, 62].

Фармакодинамические межлекарственные взаимодействия MT характеризуются изменением эффектов препарата: развитием и/или усилением НР, изменением эффективности терапии, что опосредовано механизмами действия других ЛС при определенных нозологиях [23]. В частности, показано, что одновременный прием MT с витаминными препаратами, содержащими фолиевую кислоту, фолиновую кислоту (лейковорин) или их производные, может снижать

<sup>11</sup> Methotrexate. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563><sup>12</sup> Methotrexate tablets, for oral use. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/040054s015,s016,s017.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/040054s015,s016,s017.pdf)<sup>13</sup> Jylamvo 2 mg/ml oral solution. Summary of product characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_en.pdf)<sup>14</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-f676a10a600](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=626a1fd4-945b-431b-aff8-f676a10a600)

терапевтический эффект МТ в связи с фармакодинамическим антагонизмом или конкурентным ингибированием рецепторов [63]. Примером фармакодинамического синергизма может являться комбинированная терапия МТ и тсБПВП: клинически значимые взаимодействия характеризуются увеличением эффективности лечения РА, что приводит к благоприятному течению заболевания, достижению ремиссии в более короткий срок [64–66]. Совместный прием бБПВП с МТ рассматривается в качестве рациональной терапии при высоком риске иммуногенности и тяжелом течении РА [67]. В отличие от МТ, другие тсБПВП не оказывают протективного эффекта на иммуногенность биологических препаратов [21, 68, 69].

#### **Взаимодействие метотрексата с некоторыми группами лекарственных средств**

Согласно результатам проведенных исследований такие НПВП, как индометацин, диклофенак, напроксен и кетопрофен, могут снижать клиренс МТ, что приводит к увеличению концентрации МТ в сыворотке крови [70]. В работе T.S. Trasy и соавт. [71] было показано, что холин-магний трисалицилат и ибупрофен значительно снижали почечный клиренс МТ (84 мл/мин для холин-магний трисалицилата, 70 мл/мин для ибупрофена и 117 мл/мин в контрольной группе), и все три препарата (холин-магний трисалицилат, ибупрофен, напроксен) влияли на его системный клиренс (128, 101, 131 мл/мин соответственно по сравнению с контрольной группой 168 мл/мин). Авторы отметили, что достаточно сложно прогнозировать возможные изменения фармакокинетических параметров МТ в связи с высокой межличностной вариабельностью показателей. Ретроспективное исследование ЛВ высоких доз МТ в популяции пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций показало, что тяжелые токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, кровяной и мочевыделительной систем наблюдались у 9 из 36 пациентов, из них в качестве сопутствующей терапии 4 получали кетопрофен и один — диклофенак [39].

Следовательно, сопутствующая терапия НПВП при применении МТ потенциально может привести к увеличению интенсивности и частоты возникновения признаков гемато- и гепатотоксичности, желудочно-кишечных симптомов, снижению функции почек [70, 71]. В то же время по данным других авторов подтверждения

клинически значимых ЛВ МТ и НПВП отсутствуют [72–75]. В частности, в сравнительном исследовании C.F. Stewart и соавт. [72] у пациентов, принимавших в качестве сопутствующей терапии напроксен, не было зарегистрировано значимого изменения системного и почечного клиренса МТ, а также изменения показателя связывания с белками плазмы по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими монотерапию низкими дозами МТ. Авторы отмечают, что дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение долгосрочной комбинированной терапии МТ + напроксен и включать пациентов с различной степенью нарушения функции почек [72]. В исследовании M.P. Iqbal и соавт. [76] была проведена оценка концентраций МТ в сыворотке крови и фармакокинетических показателей (площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC$ ),  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , общий клиренс и объем распределения ( $V_d$ )) у 37 пациентов, принимавших низкие дозы МТ (7,5–10 мг/нед. перорально) и НПВП. Полученные результаты показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетических параметров МТ. Что касается исследований ЛВ МТ и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), у пациентов с РА было продемонстрировано также отсутствие статистически значимого изменения фармакокинетики и появлений НР [77–79].

Результаты исследований показывают клинически значимое повышение плазменных концентраций МТ при совместном приеме высоких доз МТ и ИПП [22, 80]. Доказано, что совместный прием омепразола или лансопризола приводит к снижению клиренса МТ на 27% и 7-ОН-МТ на 39% у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций [81]. В настоящее время в литературе описаны два основных механизма влияния ИПП на выведение МТ. Первый механизм связан с ингибированием ИПП почечной  $H^+/K^+$ -АТФазы, которая поддерживает активную канальцевую секрецию МТ и приводит к увеличению  $T_{1/2}$  МТ [48]. Второй механизм обусловлен ингибированием ИПП АТФ-зависимого выведения МТ через белки множественной лекарственной резистентности (в частности, BCRP) в проксимальных канальцах почек и желудочно-кишечном тракте [20, 30]. Особый интерес вызывает изучение взаимодействий ИПП, НПВП и низких доз МТ как одной из частых комбинаций в клинической практике. В частности, в исследовании M. Vakily и соавт. [82] была проведена

оценка фармакокинетических параметров МТ и 7-ОН-МТ у 28 пациентов с РА, принимающих лансопризол и напроксен. Результаты исследования продемонстрировали, что совместное назначение низких доз МТ в сочетании с лансопризолом и напроксеном не изменяет фармакокинетику МТ и его метаболита 7-ОН-МТ. Не обнаружено достоверных отличий  $T_{max}$ : пиковые концентрации МТ достигались приблизительно через 1,3 ч после перорального приема и в среднем через 7 ч для метаболита 7-ОН-МТ в обеих группах терапии [82]. Авторы отмечают, что совместный прием напроксена и лансопризола с МТ также не влиял на почечный клиренс и уровни  $C_{max}$  МТ и 7-ОН-МТ.

Таким образом, исследования ЛВ высоких доз МТ и ИПП демонстрируют клинически значимое снижение клиренса МТ и метаболита 7-ОН-МТ, тогда как ЛВ низких доз МТ не вызывают значимых изменений фармакокинетических параметров. Учитывая потенциальные ЛВ, необходимо проводить мониторинг НР у пациентов, получающих МТ в режиме высоких доз с одновременным приемом других ЛС.

В настоящее время накоплены ограниченные данные о возможном развитии НР при одновременном применении МТ с некоторыми антимикробными препаратами, такими как ко-тримоксазол, ванкомицин и пенициллины [20, 44–47]. Было показано, что при совместном приеме МТ и ко-тримоксазола повышается риск развития НР (в частности, панцитопении) [83]. Этот эффект может быть связан с синергичным антифолатным действием препаратов, однако точный механизм взаимодействия неизвестен [45]. Важно отметить, что более выраженная степень тяжести НР ассоциирована с одновременным приемом высоких доз как МТ, так и ко-тримоксазола, в особенности у пожилых пациентов и пациентов со сниженной функцией почек [45]. В одном из клинических случаев описано ЛВ высоких доз МТ (10 циклов) и амоксициллина в дозе 1 г каждые 6 ч перорально [44]. У 16-летнего пациента с высокодифференцированной остеогенной саркомой комбинация ЛС вызвала увеличение сывороточной концентрации МТ: 53,5, 17,8, 3,9 мкмоль/л через 24, 48 и 72 ч соответственно; НР в виде нарушения функции почек (креатинин сыворотки 2,2 мг/л, азот мочевины 24,3 ммоль/л), лейкопении ( $2100 \text{ кл/мм}^3$ ), тромбоцитопении ( $69000 \text{ кл/мм}^3$ ), мукозита, язвенного стоматита, тошноты и рвоты, повышения температуры тела до  $39^\circ\text{C}$ , очаговой алопеции и эритематозной кожной сыпи [44].

В литературе описано несколько случаев повышения риска развития НР при совместном применении МТ и ванкомицина [47, 84]. Угнетение почечной элиминации МТ приводит к усилению его токсичности в виде повышения активности печеночных трансаминаз, кровотечения и панцитопении на фоне острого повреждения почек вследствие нефротоксичности ванкомицина [47].

При совместном приеме МТ и ингибиторов ФНО- $\alpha$  возможно взаимодействие на фармакодинамическом и фармакокинетическом уровнях [21]. Повышение активности печеночных ферментов является частым НР при применении МТ, однако может возникать во время терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Согласно данным сообщений авторам не удалось подтвердить, приводит ли комбинация МТ и ББПВП к повышенному риску гепатотоксичности [85]. Изучено влияние МТ на выработку блокирующих антител к ББПВП: проведенный метаанализ [86] показал, что доля пациентов с выявляемыми антителами уменьшилась на 41% при совместном применении МТ + инфликсимаб и МТ + адалимумаб (отношение рисков (ОР) 0,59, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,50–0,70).

В настоящее время опубликованы результаты небольшого количества исследований, описывающих ЛВ между тсБПВП (ингибиторами янус-киназ (JAK), ингибиторами фосфодиэстеразы 4) и МТ [64–66, 87]. Большинство из них посвящено изучению взаимодействий МТ и тофацитиниба. Тофацитиниб – ингибитор JAK, часто используемый в комбинации с МТ у пациентов с РА. По данным [86] не обнаружено изменений фармакокинетических параметров МТ и тофацитиниба при их совместном применении. В других исследованиях частота НР была сходной как при монотерапии МТ, так и при комбинированной терапии [21, 65]. Согласно результатам исследования, посвященного изучению ЛВ пемфидитиниба и МТ у пациентов с РА, не наблюдалось изменения фармакокинетических параметров при совместном приеме данных ЛС [88].

#### **Рекомендации по снижению рисков лекарственных взаимодействий при применении метотрексата**

Одним из важных вопросов является поиск подходов к уменьшению риска развития НР и мониторингу ЛВ при применении МТ. В настоящее время активно изучаются два подхода для контроля потенциальных ЛВ: депрескребинг [89] и кратковременная отмена МТ [90, 91].

Под термином «депрескрайбинг» понимают прекращение приема или снижение дозы сопутствующих ЛС с целью улучшения терапевтического эффекта и уменьшения рисков развития НР, ЛВ и отмены нецелесообразных назначений (особенно у пожилых пациентов) [92, 93]. В исследовании D. Garfinkel и соавт. [94] были включены 70 пациентов (возраст  $82,8 \pm 6,8$  г.), в среднем каждый пациент получал одновременно  $7,7 \pm 3,7$  препаратов. В 91,4% случаев было рекомендовано прекращение приема препаратов (в среднем на  $4,4 \pm 2,5$  на одного пациента), из них в 81% случаев достигнуто успешное прекращение лечения, не было отмечено клинически значимых НР, и 88% пациентов отметили улучшение общего состояния [94].

Другой подход в профилактике ЛВ и НР — кратковременное прекращение приема МТ — может быть использован в особых случаях, таких как угрожающие жизни инфекции, вакцинация или оперативное вмешательство, с целью минимизации иммуносупрессивного действия [90, 91]. Например, в двух рандомизированных клинических исследованиях был изучен эффект временного прекращения приема МТ в период 2 и 4 нед. на время сезонной вакцинации от гриппа с последующей оценкой активности РА и частоты обострений по сравнению с исходным уровнем [95]. Частота обострений оказалась значительно выше в группе пациентов с 4-недельным перерывом в лечении: частота обострений по шкале активности болезни DAS-28 (Disease Activity Score-28) достигла 20,5%, тогда как в группе с 2-недельным перерывом она составила 10,8%, в группе контроля (пациенты, продолжающие прием МТ) — 5,8% [95]. Важно отметить, что в обеих группах после возобновления лечения активность заболевания и частота обострений вернулись к исходному уровню. Следовательно, прекращение приема МТ в период не более чем на 2 нед. является обоснованным и может применяться в клинической практике при возникновении особых случаев у пациента. В рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) с целью оптимизации терапии РА и профилактики НР изучен подход персонального дозирования МТ с перерасчетом дозы на площадь

поверхности тела для подкожного применения (нижняя граница расчетной дозы  $12,5 \text{ мг/м}^2$ ) [96]. После 6 мес. лечения значительно снизилась активность заболевания (по DAS-28-СРБ) и количество НР в группе пациентов с РА, получающих монотерапию МТ в дозе  $\geq 12 \text{ мг/м}^2$  [96]. Авторы указали, что данный подход может использоваться для достижения целей терапевтического эффекта и безопасности лечения.

Новыми подходами к мониторингу НР в настоящее время являются машинное обучение [97] и метод глобальных триггеров (Global Trigger Tools, GTT) [98]. Согласно данным литературы метод GTT позволяет отслеживать так называемые «триггеры» в медицинской документации, которые косвенно свидетельствуют о развившихся НР, и проводить их дальнейший целенаправленный анализ [98]. С помощью машинного обучения в одном из исследований [97] разработана модель для прогнозирования гепатотоксичности применения низких доз МТ с учетом факторов риска пациентов. Благодаря такому подходу выявлена гепатотоксичность в 35,68% случаев (279 из 782 пациентов) [97]. Разработка подходов, основанных на автоматизированном поиске и репортировании НР, может способствовать повышению безопасности применения МТ в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенных исследований позволяет заключить, что существует ограниченное количество клинически значимых ЛВ с развитием НР, характерных для метотрексата. Наиболее важными в клинической практике являются ЛВ метотрексата с ИПП и некоторыми НПВП, при которых нарушаются механизмы выведения метотрексата и возрастает частота развития токсических реакций. Комбинации метотрексата и бБПВП, тсБПВП в настоящее время считаются терапевтически целесообразными в связи с их фармакодинамическими эффектами и синергизмом действия.

Таким образом, понимание механизмов ЛВ метотрексата и тщательный динамический мониторинг НР могут повысить эффективность и безопасность применения метотрексата, приверженность к лечению, учитывая индивидуальные факторы риска у конкретных пациентов.

## Литература / References

- Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:16–25. PMID: 23874006
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ, Лучихина ЕЛ, Лукина ГВ, Николенко МВ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54:50–62. Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, Luchikhina EL, Lukina GV, Nikolenko MV, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (communication I). *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54:50–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-50-62>
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. <https://doi.org/10.1002/art.23144>
- Anghel L-A. Utilization patterns of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Farmacia.* 2019;67(1):184–92. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.1.25>
- Левитан АИ, Решетко ОВ. Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(1):44–9. Levitan AI, Reshetko OV. Treatment of rheumatoid arthritis in the real-life practice. *Clin Pharmacol Therapy* 2019;28(1):44–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.31756/0869-5490-2019-1-44-49>
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ, Жилев ЕВ, Амирджанова ВН и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):477–94. Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, Lukina GV, Zhilyaev EV, Amirdzhanova VN, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia” – 2014 (part 1). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108–23. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):357–75. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13513>
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Олюнин ЮА, Муравьев ЮВ, Баранов АА, Зоннова ЕВ и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):435–49. Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YuA, Muravyev YuV, Baranov AA, Zonova EV, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the all-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):435–49. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-435-449>
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5s):32–50. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5s):32–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-32-50>
- Tarp S, Jorgensen TS, Furst DE, Dossing A, Taylor PC, Choy EH, et al. Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):958–66. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.002>
- Silva MF, Ribeiro C, Goncalves VMF, Tiritan ME, Lima A. Liquid chromatographic methods for the therapeutic drug monitoring of methotrexate as clinical decision support for personalized medicine: a brief review. *Biomol Chromatogr.* 2018;32(5):e4159. <https://doi.org/10.1002/bmc.4159>
- Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespass GV, Pereira IA, Zimmermann AF, et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(1):20–39. English, Portuguese. PMID: 21412604
- Ma SN, Zaman Huri H, Yahya F. Drug-related problems in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:505–24. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S194921>
- Jeong H, Baek SY, Kim SW, Eun YH, Kim IY, Kim H, et al. Comorbidities of rheumatoid arthritis: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176260>
- Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology.* 2019;58(10):1767–76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez037>
- Ye L, Yang-Huang J, Franse CB, Rukavina T, Vasiljev V, Mattace-Raso F, et al. Factors associated with polypharmacy and the high risk of medication-related problems among older community-dwelling adults in European countries: a longitudinal study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):841. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03536-z>

19. Bourré-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1416–21. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090153>
20. Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2016;51(2):163–78. <https://doi.org/10.1177/1060028016672035>
21. Pflugbeil S, Böckl K, Pongratz R, Leitner M, Graninger W, Ortner A. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):511–21. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04526-3>
22. Leveque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(6):743–50. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.57>
23. Patane M, Ciriaco M, Chimirri S, Ursini F, Naty S, Gremiale RD, et al. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Pharmacol Sci*. 2013;2013:313858. <https://doi.org/10.1155/2013/313858>
24. Desmoulin SK, Hou Z, Gangjee A, Matherly LH. The human proton-coupled folate transporter: biology and therapeutic applications to cancer. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(14):1355–73. <https://doi.org/10.4161/cbt.22020>
25. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, Guiraud P, Giry C, Jafar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
26. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(3):194–210. <https://doi.org/10.2165/00003088-199630030-00002>
27. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645–8. PMID: 15088287
28. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016;33(3):369–78. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0295-8>
29. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4699–708. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05481-9>
30. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappard D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug–drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist*. 2012;17(4):550–4. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0431>
31. Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(1):12–9. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119>
32. Seideman P, Beck O, Eksborg S, Wennberg M. The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35(4):409–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb04158.x>
33. Lima A, Sousa H, Monteiro J, Azevedo R, Medeiros R, Seabra V. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers. *Pharmacogenomics*. 2014;15(12):1611–35. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.116>
34. Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, Ulrich CM, French D, Zaza G, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(10):679–86. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328343dd93>
35. Валиев ТТ, Семенова ВВ, Иконникова АЮ, Петрова АА, Белишева ТС, Наседкина ТВ. Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей. *Современная онкология*. 2021;23(4):622–7. Valiev TT, Semenova VV, Ikonnikova AY, Petrova AA, Belysheva TS, Nasedkina TV. Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: a review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):622–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201127>
36. Murakami T, Mori N. Involvement of multiple transporters-mediated transports in mizoribine and methotrexate pharmacokinetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5(8):802–36. <https://doi.org/10.3390/ph5080802>
37. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Clendeninn NJ, Baram J, Koizumi S, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985;76(3):907–12. <https://doi.org/10.1172/JCI112088>
38. Neuman MG, Cameron RG, Haber JA, Katz GG, Malkiewicz IM, Shear NH. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytotoxicity. *Clin Biochem*. 1999;32(7):519–36. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(99\)00052-1](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(99)00052-1)
39. Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet*. 1986;1(8475):256–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90786-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90786-5)
40. Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Бутранова ОИ, Самсонова КИ. Метамизол натрия: регуляторный статус в разных странах мира, проблемы безопасности и ошибки применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):396–410. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Butranova OI, Samsonova KI. Sodium metamizole: regulatory status around the world, safety problems and medication errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):396–410 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>
41. Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, Iwaki M, Shiroyanagi Y, Nakayama H, et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(3):1162–70. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.121491>
42. Glynn-Barnhart AM, Erzurum SC, Leff JA, Martin RJ, Cochran JE, Cott GR, Szefer SJ. Effect of low-dose methotrexate on the disposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(2):180–6. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(91\)90326-j](https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90326-j)

43. Okada M, Fujii H, Suga Y, Morito S, Okada M, Nishigami J, et al. Drug interaction between methotrexate and salazosulfapyridine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Pharm Health Care Sci.* 2017;3:7. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0073-z>
44. Ronchera CL, Hernández T, Peris JE, Torres F, Grane-ro L, Jiménez NV, Plá JM. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxycillin. *Ther Drug Monit.* 1993;15(5):375–9. <https://doi.org/10.1097/00007691-199310000-00004>
45. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(3):203–5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12060>
46. Hamid M, Lashari B, Ahsan I, Micaily I, Sarwar U, Crocetti J. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(3):149–51. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1466598>
47. Haider L, Sharif S, Hasan A, McFarlane IM. Low-dose methotrexate toxicity in the setting of vancomycin-induced acute kidney injury. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(7):206–9. PMID: 32775622
48. Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;33(1):82–4. <https://doi.org/10.1007/BF00686028>
49. Tröger U, Stötzel B, Martens-Lobenhoffer J, Gollnick H, Meyer FP. Drug points: severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ.* 2002;324(7352):1497. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1497>
50. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaefferbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs.* 1994;47(1):25–50. <https://doi.org/10.2165/00003495-199447010-00003>
51. Miller DR, Letendre PW, DeJong DJ, Fiechtner JJ. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update. *Pharmacotherapy.* 1986;6(4):170–8. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1986.tb03472.x>
52. Kawase A, Yamamoto T, Egashira S, Iwaki M. Stereoselective inhibition of methotrexate excretion by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs via multidrug resistance proteins 2 and 4. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(2):366–74. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.229104>
53. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother.* 1992;26(2):234–7. <https://doi.org/10.1177/106002809202600219>
54. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S27–32. PMID: 21044430
55. Grim J, Chládek J, Martínková J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):139–51. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342020-00003>
56. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018;158:502–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>
57. Gremese E, Alivernini S, Tolusso B, Zeidler MP, Ferracoli G. JAK inhibition by methotrexate (and csDMARDs) may explain clinical efficacy as monotherapy and combination therapy. *J Leukoc Biol.* 2019;106(5):1063–8. <https://doi.org/10.1002/JLB.5RU0519-145R>
58. Hasko G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013;4:85. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00085>
59. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):301–7. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
60. Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, Danson SJ, Brown S, Zeidler MP. Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130078>
61. Chinnaiya K, Lawson MA, Thomas S, Haider MT, Down J, Chantry AD, et al. Low-dose methotrexate in myeloproliferative neoplasm models. *Haematologica.* 2017;102(9):e336–e9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.165738>
62. Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of Janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Auto Immun Highlights.* 2021;12(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13317-021-00153-5>
63. Panja S, Khatua DK, Halder M. Simultaneous binding of folic acid and methotrexate to human serum albumin: insights into the structural changes of protein and the location and competitive displacement of drugs. *ACS Omega.* 2018;3(1):246–53. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01437>
64. Liu Y, Zhou S, Nissel J, Wu A, Lau H, Palmisano M. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(6):456–65. <https://doi.org/10.1002/cpdd.109>
65. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH, Tofacitinib Study I. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1150–8. <https://doi.org/10.1002/acr.20494>
66. Payne C, Zhang X, Shahri N, Williams W, Cannady E. AB0492 Evaluation of potential drug–drug interactions with baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(Suppl 2):1063. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1627>
67. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD010227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>
68. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol.* 2015;55 Suppl 3:S60–74. <https://doi.org/10.1002/jcph.380>
69. Schaefferbeke T, Truchetet ME, Kostine M, Barnette T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clin-

- ical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):210–20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev277>
70. Iwaki M, Shimada H, Irino Y, Take M, Egashira S. Inhibition of methotrexate uptake via organic anion transporters OAT1 and OAT3 by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(6):926–31. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00970>
  71. Tracy TS, Krohn K, Jones DR, Bradley JD, Hall SD, Brater DC. The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(2):121–5. <https://doi.org/10.1007/BF00278469>
  72. Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(4):540–6. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.69>
  73. Skeith KJ, Russell AS, Jamali F, Coates J, Friedman H. Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17(8):1008–10. PMID: 2213774
  74. Combe B, Edno L, Lafforgue P, Bologna C, Bernard JC, Acquaviva P, et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics, with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol*. 1995;34(5):421–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.5.421>
  75. Hubner G, Sander O, Degner FL, Turck D, Rau R. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(5):845–51. PMID: 9150070
  76. Iqbal MP, Baig JA, Ali AA, Niazi SK, Mehboobali N, Husain MA. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Biopharm Drug Dispos*. 1998;19(3):163–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-081x\(199804\)19:3<163::aid-bdd82>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-081x(199804)19:3<163::aid-bdd82>3.0.co;2-l)
  77. Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, Hubbard RC, Harper KM, Geis GS. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2539–43. PMID: 10606360
  78. Hartmann SN, Rordorf CM, Milosavljev S, Branson JM, Chales GH, Juvin RR, et al. Lumiracoxib does not affect methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Ann Pharmacother*. 2004;38(10):1582–7. <https://doi.org/10.1345/aph.1E044>
  79. Schwartz JI, Agrawal NG, Wong PH, Miller J, Bachmann K, Marbury T, et al. Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(10):1202–9. <https://doi.org/10.1177/0091270009338939>
  80. Каратеев АЕ, Ермакова ЮА, Березюк АН, Соловьева ЕС. Метотрексат и ингибиторы протонной помпы – имеется ли негативное фармакологическое взаимодействие? *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):662–5. Karateev AE, Ermakova YuA, Berezyuk AN, Solov'eva ES. Methotrexate and proton pump inhibitors: are there any negative pharmacological effects? *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):662–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-662-5>
  81. Joerger M, Huitema AD, van den Bongard HJ, Baas P, Schornagel JH, Schellens JH, Beijnen JH. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02513.x>
  82. Vakily M, Amer F, Kukulka MJ, Andhivarothai N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(10):1179–86. <https://doi.org/10.1177/0091270005280100>
  83. Shimada T, Nishimura Y, Funada Y, Takenaka K, Kobayashi K, Urata Y, et al. [A case of *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis and trimethoprim-sulphamethoxazole induced pancytopenia]. *Alerugi*. 2004;53(6):575–81 (In Japanese). PMID: 15247519
  84. Blum R, Seymour JF, Toner G. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. *Ann Oncol*. 2002;13(2):327–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf021>
  85. Tobon GJ, Canas C, Jaller JJ, Restrepo JC, Anaya JM. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):578–81. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0169-y>
  86. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202220>
  87. Cohen S, Zwilllich SH, Chow V, Labadie RR, Wilkinson B. Co-administration of the JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(2):143–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x>
  88. Zhu T, Moy S, Valluri U, Cao Y, Zhang W, Sawamoto T, et al. Investigation of potential drug–drug interactions between peficitinib (ASP015K) and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Drug Investig*. 2020;40(9):827–38. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00937-z>
  89. Gnjidic D, Le Couteur DG, Hilmer SN. Discontinuing drug treatments. *BMJ*. 2014;349:g7013. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7013>
  90. Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):32–41. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.171>
  91. Park JK, Kim MJ, Choi Y, Winthrop K, Song YW, Lee EB. Effect of short-term methotrexate discontinuation on rheumatoid arthritis disease activity: *post-hoc* analysis of two randomized trials. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):375–9. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04857-y>
  92. Lee J, Singh N, Gray SL, Makris UE. Optimizing medication use in older adults with rheumatic musculoskeletal diseases: deprescribing as an approach when less may be more. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(12):1031–41. <https://doi.org/10.1002/acr2.11503>
  93. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ.

- Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24.
- Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
94. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Inter Med*. 2010;170(18): 1648–54. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.355>
95. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, Lee EB. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1559–65. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211128>
96. Грднева ГИ, Муравьев ЮВ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):41–7. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-41-47>
97. Gridneva GI, Muravyev YuV, Luchikhina EL, Demidova NV, Karateev DE. Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):41–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.3390/jcm12041599>
98. Samal L, Khasnabish S, Foskett C, Zigmont K, Faxvaag A, Chang F, et al. Comparison of a voluntary safety reporting system to a global trigger tool for identifying adverse events in an oncology population. *J Patient Saf*. 2022;18(6):611–6. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000001050>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.А. Докторова — написание основной части рукописи, разделов «Фармакокинетические взаимодействия метотрексата», «Заключение»; Ю.Ю. Грабовецкая — написание разделов «Введение», «Взаимодействия метотрексата с некоторыми группами лекарственных средств»; М. Стефанов — написание раздела «Фармакодинамические взаимодействия метотрексата»; В.В. Рафальский — концепция работы, написание основных разделов и раздела «Заключение», просмотр содержания рукописи.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Svetlana A. Doktorova drafted the main part of the manuscript, the section on pharmacokinetic interactions of methotrexate, and the conclusions. Yuliya Yu. Grabovetskaya drafted the introduction and the section on methotrexate interactions with medicinal products of certain groups. Michail Stefanov drafted the section on pharmacodynamic interactions of methotrexate. Vladimir V. Rafalskiy conceptualised the study, drafted the main part of the manuscript and the conclusions, and revised the manuscript.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Докторова Светлана Алексеевна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>

**Грабовецкая Юлия Юрьевна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

**Стефанов Михаил**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9941-4478>

**Рафальский Владимир Витальевич**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

**Svetlana A. Doktorova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>

**Yuliya Yu. Grabovetskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

**Michail Stefanov**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9941-4478>

**Vladimir V. Rafalskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

Поступила 25.12.2023

После доработки 01.02.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Online first 28.04.2024

Received 25 December 2023

Revised 1 February 2024

Accepted 6 March 2024

Online first 28 April 2024