

УДК 615.03:615.065:615.099.06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408>

Оригинальная статья | Original article



Токсические реакции при вероятной и установленной передозировке метотрексата у пациентов ревматологического профиля: серия клинических случаев

С.А. Докторова^{1✉}, И.В. Андреева², Д.Г. Кречикова³, Ю.Ю. Грабовецкая⁴, О.С. Мажаева³, В.В. Рафальский¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. А. Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Российская Федерация

³ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Смоленск», 1-й Краснофлотский пер., д. 15, г. Смоленск, 214025, Российская Федерация

⁴ 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

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Применение метотрексата в низких дозах (менее 30 мг/нед.) является стандартом терапии ревматологических заболеваний. Передозировка метотрексата вследствие ошибок со стороны пациента или медицинского персонала может привести к развитию тяжелых осложнений и жизнеугрожающих состояний.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации трех клинических случаев вероятной (1 случай) и установленной (2 случая) передозировки метотрексата с развитием токсических реакций у пациентов ревматологического профиля, находившихся в период 2019–2024 гг. в лечебно-профилактических учреждениях Калининградской и Смоленской областей. Анализ включал изучение клинической картины передозировки метотрексата, медицинского анамнеза, сопутствующей терапии, лабораторных показателей и тактики ведения пациентов с момента госпитализации. Все пациенты имели подтвержденные диагнозы ревматологического профиля: псориатический артрит (мужчина, 59 лет) и серопозитивный ревматоидный артрит (женщины, 68 и 57 лет). В качестве базисной противовоспалительной терапии получали метотрексат в дозе от 10 до 20 мг в неделю с обязательным приемом фолиевой кислоты не менее 5 мг в неделю. Пациенты имели сопутствующие заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения. Основной причиной передозировки метотрексата в описанных клинических случаях явился ежедневный прием пациентом дозы метотрексата, предназначенной для применения один раз в неделю. Симптомы передозировки манифестировали в виде геморрагического синдрома, эрозивно-язвенных поражений слизистых оболочек, диспепсии и изменений лабораторных показателей. В двух случаях установленной передозировки нежелательные реакции проявились через 13 и 14 сут после начала ошибочного применения метотрексата. Летальный исход наступил у двух пациентов на 4-е и 7-е сут

© С.А. Докторова, И.В. Андреева, Д.Г. Кречикова, Ю.Ю. Грабовецкая, О.С. Мажаева, В.В. Рафальский, 2024

от момента госпитализации; в одном случае наступило выздоровление, пациент был выписан через 40 кой-ко-дней пребывания в стационаре.

ВЫВОДЫ. Передозировка метотрексата может приводить к нарушениям со стороны кроветворной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи и слизистых оболочек с развитием жизнеугрожающих состояний вплоть до летального исхода. Представленные клинические случаи подчеркивают важность четкого информирования пациентов о схеме терапии метотрексатом и возможных симптомах передозировки, что может существенно снизить вероятность такого осложнения и связанных с ним негативных последствий, обеспечивая более безопасное лечение в амбулаторной практике при ревматологических заболеваниях.

Ключевые слова: метотрексат; токсичность; передозировка; панцитопения; кровотечения; ревматоидный артрит; псориатический артрит; медицинские ошибки; безопасность лекарственных средств; клинический случай

Для цитирования: Докторова С.А., Андреева И.В., Кречикова Д.Г., Грабовецкая Ю.Ю., Мажаева О.С., Рафальский В.В. Токсические реакции при вероятной и установленной передозировке метотрексата у пациентов ревматологического профиля: серия клинических случаев. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):396–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Toxic Reactions in Probable and Confirmed Methotrexate Overdose in Rheumatology Patients: A Case Series

Svetlana A. Doktorova^{1✉}, Irina V. Andreeva², Diana G. Krechikova³, Yuliya Yu. Grabovetskaya⁴, Olga S. Mazhaeva³, Vladimir V. Rafalskiy¹

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

² Smolensk State Medical University,
28 Krupskaya St., Smolensk 214019, Russian Federation

³ Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk
15 1st Krasnoflotsky Ln., Smolensk 214025, Russian Federation

⁴ Clinical and Diagnostic Outpatient Clinic of the Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region,
74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russian Federation

✉ Svetlana A. Doktorova svdoktorova96@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Low-dose methotrexate (less than 30 mg/week) is the standard therapy for rheumatic diseases. Methotrexate overdose due to errors by patients or medical staff may lead to severe complications and life-threatening conditions.

CASE DESCRIPTION. This article presents a retrospective analysis of the medical records of three clinical cases of methotrexate overdose with toxic reactions (one probable and two confirmed cases) observed in rheumatology patients at general and preventive medicine clinics in the Kaliningrad and Smolensk regions in 2019–2024. The analysis examined the clinical presentation of methotrexate overdose, medical history, concomitant therapy, laboratory findings, and patient management strategy from the time of admission. All patients had confirmed rheumatic diagnoses, including psoriatic arthritis (one male, 59 years old) and seropositive rheumatoid arthritis (two females, 68 and 57 years old). As a baseline anti-inflammatory therapy, patients received methotrexate at a dose of 10–20 mg/week with the mandatory addition of folic acid at a dose of at least 5 mg/week. Patients had concomitant renal, cardiovascular, and metabolic disorders. The primary cause of these overdose cases was

that the doses prescribed for weekly administration were taken daily. Overdose manifested as haemorrhagic syndrome, erosive and ulcerative mucosal lesions, dyspepsia, and changes in laboratory findings. In two confirmed overdose cases, adverse drug reactions manifested 13 and 14 days after the start of erroneous methotrexate administration. Two patients died on days 4 and 7 from admission, and one patient recovered and was discharged after 40 days of hospital stay.

CONCLUSIONS. Methotrexate overdose can lead to haematopoietic, gastrointestinal, cutaneous, and mucosal disorders and result in life-threatening conditions and even death. The described cases emphasise the importance of clearly informing patients of methotrexate dosing regimens and possible symptoms of overdose. This approach can mitigate the potential risk and adverse consequences of overdose while improving the safety of outpatient methotrexate treatment for rheumatic diseases.

Keywords: methotrexate; toxicity; overdose; pancytopenia; haemorrhages; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; medication errors; drug safety; clinical case

For citation: Doktorova S.A., Andreeva I.V., Krechikova D.G., Grabovetskaya Yu.Yu., Mazhaeva O.S., Rafalskiy V.V. Toxic reactions in probable and confirmed methotrexate overdose in rheumatology patients: a case series. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):396–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время назначение низких доз (менее 30 мг/нед.) метотрексата (МТ) является стандартом терапии ревматологических заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита¹ и псориатического артрита² [1, 2]. В то же время у пациентов, получающих МТ в низких дозах, довольно часто (до 38% случаев [3]) могут развиваться нежелательные реакции (НР). Клинические проявления НР детально описаны в литературе и включают нарушения функции печени и почек, желудочно-кишечного тракта, кроветворной системы (миелосупрессия и развитие панцитопении), мукозит, алопецию, кожную сыпь³ [4]. При применении в стандартных низких дозах НР, как правило, обратимы, купируются после отмены МТ и редко приводят к летальному исходу [1, 5, 6].

Особым случаем в клинической практике является передозировка препарата [7, 8]. Токсические реакции, вызванные передозировкой МТ, характеризуются множеством клинических признаков, связь которых с применением МТ не всегда очевидна [9]. У пациентов могут наблюдаться быстро развивающиеся тяжелая нейтропения, геморрагический синдром, анемия, эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек и кожи, нейротоксические реакции, что в дальнейшем приводит к сепсису и прогрессирующей почечной недостаточности, которые трудно поддаются лечению [9–11]. Частота летальных исходов по причине передозировки

МТ у пациентов, принимавших препарат в режиме низких доз, согласно данным литературы, составляет 5–24% [7, 10, 12].

Основной причиной передозировки МТ являются ошибки применения препарата пациентами при амбулаторном лечении (до 53,4% случаев), реже — неправильное назначение и отпуск препарата медицинскими работниками, смена пути введения (пероральный/парентеральный) [7–13]. Режим применения МТ (1 раз в неделю) непривычен для большинства пациентов и предрасполагает к ошибкам дозирования [10]. Передозировка препарата может быть связана со случайным приемом больших доз МТ в таблетированной форме из-за непонимания режима дозирования и интервалов между приемами, ошибочным приемом таблеток МТ вместо фолиевой кислоты, а при парентеральном введении — с неправильным набором раствора из флакона в шприц [11].

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Нами были изучены три клинических случая передозировки МТ, которые наблюдали в период 2019–2024 гг. у пациентов ревматологического профиля в лечебно-профилактических учреждениях Калининградской и Смоленской областей. Анализ медицинской документации проводили ретроспективно с изучением клинической картины токсических реакций, медицинского анамнеза, сопутствующей терапии, лабораторных показателей и лечения каждого пациента с мо-

¹ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

² Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата [Метотрексат](#).

мента госпитализации. Причинно-следственную связь «лекарственный препарат — НР» определяли на основании экспертного мнения лечащих врачей. Ретроспективный анализ был одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждений Калининградской области (выписки из протоколов заседания ЛЭК № 34 от 29.09.2022 и № 1-23 от 27.01.2023). Из Смоленской области были получены полностью обезличенные данные из медицинской документации.

Пациенты имели подтвержденные диагнозы ревматологического профиля: псориатический артрит (мужчина, 59 лет), серопозитивный ревматоидный артрит (женщины, 68 и 57 лет). Все три пациента имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, двое из них — сахарный диабет 2 типа. В одном случае подтвердить передозировку МТ и объективно установить кумулятивную дозу не представлялось возможным, однако анамнез применения МТ и клиническая картина не позволяли исключить токсическое воздействие препарата. В двух случаях после сбора анамнестических данных была зарегистрирована передозировка МТ: вместо предписанного лечащим врачом приема один раз в неделю пациенты принимали МТ в назначенной дозе ежедневно. Осложнения терапии у пациентов наступали при установленной кумулятивной дозе МТ 140 и 227,5 мг.

Демографические, клинические данные пациентов, проводимое лечение и исходы обобщены в *таблице 1*, клинически значимые результаты лабораторных исследований — в *таблице 2*.

Клинический случай 1

Пациент В., 59 лет, поступил в ревматологическое отделение с клинической картиной геморрагического синдрома, развитием панцитопении. Из анамнеза известно, что пациент наблюдался по поводу псориатического артрита в течение 10 лет, в связи с чем был назначен МТ, который пациент принимал до момента госпитализации. Сопутствующее состояние включало мнестические нарушения на фоне развивающейся полиорганной недостаточности, поэтому объективно установить принимаемую и кумулятивную дозы МТ не представлялось возможным, и нельзя было исключить передозировку и токсическое воздействие МТ. В динамике наблюдалось снижение в крови количества эритроцитов ($2,77-2,4-2,57-2,11-2,2$) $\times 10^{12}/л$, лейкоцитов ($1,4-0,5-0,2-0,1-0,2$) $\times 10^9/л$, тромбоцитов ($21-36-6-4-2$) $\times 10^9/л$, гемоглобина 102–79–85–71–75 г/л, а также развитие гипопроотеинемии

58–49 г/л. На фоне проводимой терапии, в том числе стимуляторами лейкопоеза, заместительной терапии препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, антибиотикотерапии и симптоматической терапии присоединились явления полиорганной недостаточности (почечная, печеночная недостаточности), нарастал геморрагический синдром. Через 7 сут после поступления в стационар констатирован летальный исход.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 68 лет, с диагнозом «серопозитивный ревматоидный артрит», установленным за 1 мес. до госпитализации, поступила в стационар с жалобами на болезненные язвы во рту, нарушение глотания, кровотечение из носа и резко возникшую слабость. Известно, что на амбулаторном приеме пациентке был назначен МТ перорально с титрацией дозы с 5 до 10 мг/нед. Пациентка неправильно поняла назначения врача и принимала МТ ежедневно с увеличением дозы до 7 таблеток по 2,5 мг/сут (кумулятивная доза составила 227,5 мг). При поступлении в стационар ведущими клиническими проявлениями были геморрагический синдром, дыхательная недостаточность и нейтропеническая лихорадка. Отмечалась нестабильность показателей в лабораторных анализах крови: эритроциты ($3-2,24-2,6$) $\times 10^{12}/л$, лейкоциты ($0,31-1,03-0,19$) $\times 10^9/л$, гемоглобин 93–67–77 г/л, тромбоциты ($5-2-9$) $\times 10^9/л$, общий белок 65–62–59 г/л. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась отрицательная динамика. На фоне септического состояния на 4-е сут госпитализации наступил летальный исход.

Клинический случай 3

Пациентка Т., 57 лет, в течение 12 лет наблюдалась по поводу серопозитивного ревматоидного артрита. В анамнезе однократное введение препарата ритуксимаб с развитием аллергической реакции (отек Квинке), в связи с чем ритуксимаб был отменен и больше не применялся. Пациентка была переведена на лечение инфликсимабом вследствие сохранения высокой активности заболевания и резистентности к стандартной терапии. В последние 5 лет пациентка получала МТ в дозе 20 мг/нед. парентерально (внутримышечные введения в фиксированные дни: понедельник и вторник по 10 мг), фолиевую кислоту 5 мг/нед. перорально.

Перед очередной плановой госпитализацией для продолжения антицитокиновой терапии пациентка поступила в стационар с жалобами

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов с признаками передозировки метотрексата
Table 1. Demographic and clinical data of the patients with signs of methotrexate overdose

Параметр / Parameter	Случай 1 / Case 1	Случай 2 / Case 2	Случай 3 / Case 3
Пол, возраст (лет) Gender, age (years)	Мужской, 59 Male, 59	Женский, 68 Female, 68	Женский, 57 Female, 57
Индекс массы тела, кг/м² Body mass index, kg/m²	19,0	31,2	37,5
Основное заболевание Primary diagnosis	Псориаз артрита, спондилоартритический вариант, активность 3*, ФНС 2–3 Psoriatic arthritis, spondyloarthritis type, activity 3*, FD 2–3	Серопозитивный ревматоидный артрит, активность 2*, ФНС 2 Seropositive rheumatoid arthritis, activity 2*, FD 2	Серопозитивный ревматоидный артрит, суэбно-висцеральная форма, эрозивный, 4 рентгенологическая стадия, активность 3*, ФНС 2 Seropositive rheumatoid arthritis with visceral involvement and erosive changes, radiological stage 4, activity 3*, FD 2
Продолжительность основного заболевания на момент развития НР Time from diagnosis to ADR development	10 лет 10 years	1 мес. 1 month	12 лет 12 years
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Хронический гастрит. Хронический пиелонефрит вне обострения Arterial hypertension stage 3, risk level 4. Chronic gastritis. Inactive chronic pyelonephritis	Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (2011, 2014 г.). Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая макроангиопатия и нефропатия. Ожирение I степени. Хроническая болезнь почек 3Б стадии. Хронический холецистит вне обострения Arterial hypertension stage 2, risk level 4. History of cerebrovascular accident (2011, 2014). Diabetes mellitus type 2. Diabetic macroangiopathy and nephropathy. Obesity class I. Chronic kidney disease stage 3b. Inactive chronic cholecystitis	Гипертоническая болезнь 3 стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Ишемическая кардиомиопатия. Атеросклероз аорты. Сахарный диабет 2 типа. Ожирение II степени. Хронический геморрой с кровотечениями Arterial hypertension stage 3, risk level 4. Ischaemic cardiomyopathy. Aortic atherosclerosis. Obesity class II. Diabetes mellitus type 2. Chronic haemorrhoids with bleeding
Сопутствующая терапия до госпитализации Concomitant therapy prior to admission	Омепразол 40 мг/сут Эторикоксиб 90 мг/сут Omeprazole 40 mg/day Etoricoxib 90 mg/day	Азисартана медоксомил + хлорталидон 40 + 12,5 мг/сут Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) 100 МЕ/мл (38 ЕД/сут) Amlsartan medoxomil + Chlorthalidone 40 + 12.5 mg/day, Soluble insulin (human genetically engineered insulin) 100 IU/mL (38 units/day)	Метформин 2000 мг/сут Гликлазид 60 мг/сут Периндоприл 10 мг/сут Индапамид 2,5 мг/сут Амлодипин 20 мг/сут Апиксабан 5 мг/сут Metformin 2000 mg/day Gliclazide 60 mg/day Perindopril 10 mg/day Indapamide 2.5 mg/day Amlodipine 20 mg/day Apixaban 5 mg/day
Продолжительность приема МТ до поступления в стационар Duration of MTX therapy prior to admission	10 сут 10 years	13 сут 13 days	12 лет 12 years
Назначенная доза и режим приема МТ Prescribed MTX dose and route of administration	15 мг/нед., парентерально 15 mg/week, parenteral	10 мг/нед., перорально 10 mg/week, oral	20 мг/нед., парентерально 20 mg/week, parenteral

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Параметр / Parameter	Случай 1 / Case 1	Случай 2 / Case 2	Случай 3 / Case 3
Доза МТ, получаемая пациентом на момент госпитализации MTX dose taken by the patient at the time of admission	Нет данных No data	17,5 мг/сут 17.5 mg/day	10 мг/сут 10 mg/day
Кумулятивная доза МТ Cumulative dose	Нет данных No data	227,5 мг 227.5 mg	140 мг 140 mg
Срок манифестации НР после нарушения режима приема МТ Time to ADR onset from the initiation of the erroneous MTX regimen	Нет данных No data	13 сут 13 days	14 сут 14 days
Клинические проявления НР при поступлении в стационар ADR presentation on admission	Тошнота, рвота с кровью, кровотечения из десен, боль в горле, высыпания на кистях по типу кровоизлияний, резко выраженная слабость и потеря аппетита Nausea, haematemesis, gingival bleeding, sore throat, haemorrhage-like rash on the hands, severe fatigue, and loss of appetite	Болезненные язвы во рту, нарушение глотания, болевой синдром с иррадиацией в шею, кровотечение из носа, резко выраженная слабость, одышка при малейшей нагрузке, периодически — тошнота, снижение аппетита, повышение температуры тела Painful oral ulcers, trouble swallowing, pain syndrome radiating to the neck, epistaxis, severe fatigue, dyspnoea on the slightest exertion, occasional nausea, decreased appetite, increased body temperature	Боли в животе, многократный жидкий стул, кровоточивость из геморроидальных узлов, боли в горле, резко выраженная слабость Abdominal pain, repeated liquid stools, haemorrhoidal bleeding, sore throat, severe fatigue
Диагноз в стационаре Inpatient diagnoses	Вторичный агранулоцитоз. Панцитопения. Полиорганная недостаточность. Геморрагический синдром Secondary agranulocytosis. Pancytopenia. Multiple organ failure. Haemorrhagic syndrome	Вторичный агранулоцитоз (панцитопения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия). Сепсис. Септический шок Secondary agranulocytosis, (pancytopenia: leucopenia, thrombocytopenia, anaemia). Sepsis. Septic shock	Цитостатический агранулоцитоз 3 степени. Железодefицитная анемия средней степени тяжести. Псевдомембранозный колит Cytostatic agranulocytosis grade 3. Moderate iron-deficiency anaemia. Pseudomembranous colitis
Проводимое лечение осложнений Treatment of complications	Эритроцитарная взвесь, заместительная терапия препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, стимуляторы лейкопоза, антибактериальная терапия Erythrocyte suspension, replacement therapy with plasma preparations, platelet mass, leucopoiesis stimulators, antibacterial therapy	Эритроцитарная взвесь, заместительная терапия препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, стимуляторы лейкопоза Erythrocyte suspension, replacement therapy with plasma preparations, platelet mass, leucopoiesis stimulators	Эритроцитарная взвесь, заместительная терапия препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, стимуляторы лейкопоза, антибактериальная терапия, глюкокортико-стероидная терапия Erythrocyte suspension, replacement therapy with plasma preparations, platelet mass, leucopoiesis stimulators, antibacterial therapy, glucocorticosteroid therapy
Исход Outcome	Смерть Death	Смерть Death	Выздоровление Recovery

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ФНС — функциональная недостаточность суставов; НР — нежелательная реакция; МТ — метотрексат.

* По шкале активности заболевания ревматоидным артритом DAS28 (Disease Activity Score 28).

Note. ADR, adverse drug reaction; MTX, methotrexate; FD, functional disability.

* Patients' disease activity was measured by the Disease Activity Score for 28 joints (DAS28).

Таблица 2. Клинически значимые лабораторные проявления токсического действия метотрексата у пациентов при его передозировке
Table 2. Clinically significant laboratory manifestations of methotrexate toxicity in patients with methotrexate overdose

Параметр <i>Parameter</i>	Случай 1 / <i>Case 1</i>		Случай 2 / <i>Case 2</i>		Случай 3 / <i>Case 3</i>	
	При поступлении в стационар <i>On admission</i>	В период госпитализации <i>During inpatient treatment</i>	При поступлении в стационар <i>On admission</i>	В период госпитализации <i>During inpatient treatment</i>	При поступлении в стационар <i>On admission</i>	В период госпитализации <i>During inpatient treatment</i>
Эритроциты, 10 ¹² /л <i>Erythrocytes, 10¹²/L</i>	2,77	2,11	3	2,24	4,07	2,29
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>Leucocytes, 10⁹/L</i>	1,4	0,1	0,31	0,19	3,25	0,27
Гемоглобин, г/л <i>Haemoglobin, g/L</i>	102	71	93	77	89	52
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>Platelets, 10⁹/L</i>	21	2	5	2	27	26
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	195	219	146	129	91,7	44,3
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/L</i>	58	49	65	59	67,1	44,6
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	38	181	199,9	416	66,0	71,4
Миелограмма <i>Myelogram</i>	Костный мозг беден клетками. Преобладает нормобластный тип кроветворения. Зрелые тромбоциты в малом количестве <i>Hypoplastic bone marrow. Predominantly normoblastic erythropoiesis. Low mature platelet counts</i>		Нет данных <i>No data</i>		Нет данных <i>No data</i>	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

на боли в животе, диарею, рвоту и боли в горле. При опросе установлено, что последние 2 нед. пациентка самостоятельно изменила режим дозирования МТ, перейдя на ежедневное введение препарата в дозе 10 мг (кумулятивная доза составила 140 мг). В период госпитализации наблюдалась нарастающая лейкопения (3,25–1,7–0,68–0,59–0,27)×10⁹/л, снижение уровня гемоглобина 89–61–52 г/л, тромбоцитопения (27–127–93–55–26)×10⁹/л и гипопроteinемия 67,1–50,4–44,6 г/л. Также присоединилась мелкоточечная сыпь на верхних и нижних конечностях, туловище и ягодицах.

Состояние было расценено как цитостатический агранулоцитоз 3 степени, железодефицитная анемия средней степени тяжести, острый энтерит (лекарственный). Пациентке проводили переливание эритроцитарной массы, массивную терапию препаратами железа внутривенно, филграстимом подкожно, глюкокортикостероидами перорально. В связи с упорной диареей исключали псевдомембранозный колит, назна-

чена терапия метронидазолом 250 мг 3 раза/сут и ванкомицином 250 мг 4 раза/сут (с увеличением дозы до 500 мг 4 раза/сут). На фоне проводимой терапии диарея была купирована, состояние пациентки стабилизировалось, показатели анализа крови нормализовались. В качестве базисного противовоспалительного препарата назначен сульфасалазин 2 г/сут. Пациентка была выписана из стационара через 40 койко-дней на амбулаторное лечение с динамическим наблюдением врачей-специалистов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные нами клинические случаи отражают тяжелые осложнения при передозировке МТ вследствие применения препарата пациентом в ошибочной дозе. У всех пациентов наблюдалось развитие цитостатического агранулоцитоза, анемии, тромбоцитопении и геморрагического синдрома.

Токсические реакции вследствие передозировки МТ являются редким осложнением

при терапии ревматологических заболеваний [9, 14]. Однако в литературе имеются сообщения о клинических случаях развития НР у пациентов с РА и псориазом [15–18]: гемато- и гепатотоксические реакции, почечная дисфункция, мукозиты, эрозивно-язвенные поражения кожи различной степени тяжести. При этом в трех описанных случаях пациенты ошибочно принимали МТ в дозах 5, 7,5 и 10 мг ежедневно [15, 16, 18]. Согласно данным литературы, распространенность гематотоксических реакций при применении МТ в низких дозах невысока (около 3%), однако панцитопения является потенциально жизнеугрожающим осложнением с высокой летальностью (до ~40% случаев) [5, 19]. Ошибочное ежедневное применение МТ вместо предписанного также может являться причиной развития панцитопении наряду с другими факторами риска, такими как гипоальбуминемия, полипрагматизация, пожилой возраст, несоблюдение рекомендаций по приему фолиевой кислоты, нарушение функции почек [14, 15, 21–23].

НР в представленных клинических случаях развились у пациентов среднего и пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы и метаболическими расстройствами. В исследовании T. Vial и соавт. [10] тяжелые осложнения при передозировке МТ наблюдались у 62% пациентов, при этом пожилой и старческий возраст пациентов, кумулятивная доза (в среднем $94,8 \pm 46,2$ мг) за период ошибочного применения препарата статистически значимо ассоциировались с наиболее тяжелыми исходами.

Передозировка МТ имеет множество клинических проявлений, которые не всегда своевременно распознаются, что в дальнейшем приводит к отсрочке решения о тактике ведения пациентов и интенсивной терапии [24, 25]. Необходимо подчеркнуть, что НР при высокодозном режиме введения МТ, как правило, предсказуемы, и для их профилактики и лечения разработаны протоколы [14, 26]. В то же время при низкодозовой терапии труднее установить причинно-следственную связь, поэтому следует оценивать факторы риска и клинические проявления передозировки [14].

Причинами передозировки МТ могут быть ошибки как при применении препарата пациентом, что имело место в описанных нами случаях, так и при его назначении врачом. T. Vial и соавт. [10], проанализировав 174 случая назначения МТ в таблетированной форме, показали, что в 74 случаях были допущены различные

нарушения. У 23,3% пациентов были ошибочно продлены рецепты на МТ, в 56,2% случаев – неправильно описана схема приема препарата, в 20,5% ошибки при дозировании МТ были связаны с назначением некорректной дозы медицинским работником. В результате пациенты получали кумулятивную дозу $MT > 30$ мг/нед. В 94,6% случаев ($n=70$) пациенты принимали МТ ежедневно, в 5,4% ($n=4$) – однократно в дозе 50–100 мг [10].

Проведенный в Австралии анализ информации спонтанных сообщений, поступивших в базы данных по фармаконадзору TGA DAEN (Therapeutic Goods Administration Database of Adverse Effects Notification) и PICs (Australian Poisons Information Centres) в период с 2000 по 2015 г., позволил выявить 109 ошибок дозирования МТ [27]. Во всех случаях были зарегистрированы НР, связанные с токсическим действием МТ: миелосупрессия, интерстициальное поражение легких (фиброз), сепсис, панцитопения, желудочно-кишечное кровотечение [27]. Согласно данным датского исследования, из 173 случаев зарегистрированных ошибок при применении МТ в 62% случаев пациенты принимали препарат ежедневно (вместо приема 1 раз в неделю), в 15% случаев у пациентов вследствие передозировки МТ развились НР тяжелой степени тяжести со смертельным исходом [7].

В 2004 г. опубликовано исследование 156 случаев НР на фоне применения МТ, из них 106 были классифицированы как ошибки приема МТ пациентами с РА (42%), псориазом (12%) и онкологическими заболеваниями (9%) [12]. В 30% случаев передозировка МТ была вследствие ежедневного приема (вместо еженедельного) [12]. В исследовании S. Ajmani и соавт. [19] неправильное использование МТ было выявлено у 28% пациентов: 7 пациентов принимали МТ ежедневно, 4 пациента – 2 раза/нед. и 1 пациент – через день. Установлено, что наиболее частой ошибкой является ежедневный прием препарата в дозе, назначенной для применения 1 раз в неделю. В большинстве случаев передозировка МТ стала причиной госпитализации пациентов вследствие развития тяжелых НР [19].

В представленных нами клинических случаях пациентам не проводили мониторинг сыvorоточных концентраций МТ в связи с отсутствием технических возможностей в указанных стационарах. Фармакокинетические особенности биотрансформации и распределения МТ показали, что высокие концентрации внутриклеточных метаболитов (7-гидроксиметотрексат,

МТ-полиглутаматы) в эритроцитах и мононуклеарах положительно влияют на эффективность лечения ревматологических пациентов и могут рассматриваться как биомаркеры ответа на лечение [28–33].

При низкодозовой терапии сывороточные концентрации МТ, как правило, не играют первостепенную роль в оценке безопасности лечения [6, 24], однако некоторые работы отмечают необходимость такого мониторинга и поиска взаимосвязей с НР [34, 35]. Так, S. Gilani и соавт. выявили развитие токсических реакций при концентрации МТ более 0,71 мкмоль/л в сыворотке пациентов с РА [34]. Н. Shoda и соавт. наблюдали повышение печеночных трансаминаз, поражение кожи и слизистых оболочек, развитие пневмонии, панцитопении у пациентов с сывороточными концентрациями МТ $\geq 0,16$ мкмоль/л [35]. Уровень МТ-полиглутаматов более 105 нмоль/л в работе С. Takahashi и соавт. статистически значимо коррелировал с развитием НР, проявляющейся в виде повышения печеночных трансаминаз у пациентов [36].

Таким образом, в настоящее время существует определенное противоречие в отношении терапевтического мониторинга МТ при низкодозовой терапии, что подчеркивает актуальность данного вопроса и необходимость его дальнейшего изучения. Существующие методы определения концентраций МТ и его метаболитов, а именно высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС), поляризационный флуоресцентный иммуноанализ, гигантское комбинационное рассеяние света, являются перспективными инструментами для контроля безопасности и эффективности терапии МТ [37–39]. В описанных нами клинических случаях своевременное определение концентрации МТ в сыворотке могло бы указать на этиологию токсических реакций, особенно в ситуации, когда имеются сложности подтверждения факта передозировки и оценки принятой дозы препарата.

Схема терапии при передозировке МТ включает применение специфического антидота — кальция фолината [40], а также препаратов для симптоматического, патогенетического лечения осложнений (цитопении, эрозивно-язвенных поражений кожи и слизистых оболочек, анемии и др.) с помощью стимуляторов лейкопоэза, заместительной терапии препаратами

плазмы, компонентами крови, глюкокортикостероидами [9]. Кальция фолинат применяют не позднее 1 ч после передозировки в дозе равной или превышающей введенную дозу метотрексата. Далее — по 10 мг/м² каждые 3 ч до исчезновения симптомов интоксикации⁴.

В представленных случаях главным образом проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, включающая применение стимуляторов лейкопоэза, глюкокортикостероидов, заместительной терапии препаратами плазмы и компонентов крови, антибактериальных препаратов. Важно отметить, что введение кальция фолината не проводилось в указанных случаях, вероятно, вследствие значительного временного интервала между приемом ошибочной дозы МТ пациентами и госпитализацией в стационар.

Профилактика передозировки МТ, учитывая его потенциальную токсичность, имеет важное значение. Предлагаются следующие меры по минимизации этого риска: выпуск МТ в виде ярко окрашенных таблеток, визуально отличающихся от фолиевой кислоты; нанесение дополнительной маркировки на упаковку с напоминанием о режиме приема препарата 1 раз в неделю; использование автоматизированной системы для регистрации назначений и выдачи МТ для пациентов ревматологического профиля [8, 40, 41]. В информационном письме Росздравнадзора «О безопасном применении лекарственного препарата Метотрексат — Эбеве»⁵ анонсированы меры по улучшению информирования пациентов, включая обновление упаковки препарата и методических материалов для медицинских работников. Некоторые авторы также отмечают необходимость обучения пациентов, информирование о важности соблюдения рекомендаций и возможных токсических реакций при неправильном приеме препарата [8, 9, 41].

Увеличение приверженности к терапии также может рассматриваться как способ профилактики НР и передозировки МТ [8]. К методам, способствующим этому, можно отнести образовательные программы, включая семинары, брошюры и видеоинструкции по лечению МТ; использование памяток, мобильных приложений и графиков для напоминания пациентам о времени приема препарата и необходимости проведения лабораторных анализов [8, 42]. Назначение МТ пациентам должно сопровождаться не только разъяснением режима дозирования и способа

⁴ Кальция фолинат. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6b094601-f67b-4242-a56d-6c9ab843d965

⁵ Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 02и-2656/19 от 24.10.2019 «О безопасном применении лекарственного препарата Метотрексат — Эбеве».

применения, но и обязательным указанием на регулярность динамического контроля показателей крови (нейтрофилы, тромбоциты, определение активности печеночных ферментов, креатинина), а также приему фолиевой кислоты⁶ [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Передозировка МТ является редким, но потенциально опасным осложнением терапии и может привести к летальному исходу. В проанализированных клинических случаях у пациентов при передозировке МТ, обусловленной неправильной схемой приема препарата, наблюдалась сходная клиническая картина: цитостатический агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, геморрагический синдром, а также эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек ротовой полости.

Врачи должны быть осведомлены о потенциальной токсичности препарата. В случаях развития у пациентов, получающих МТ в низкой дозе, геморрагического синдрома (носовых кровотечений, кровотечений из желудочно-кишечного тракта), выраженной лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гепато- и нефротоксических реакций в качестве потенциальной причины возникновения этих состояний следует рассматривать передозировку МТ. При выявлении передозировки препарата необходимо сразу прекратить его прием, провести оценку состояния пациента и обратить внимание на такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, кровотечения,

эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек и изменения в показателях крови, а также рассмотреть возможность добавления кальция фолината в схему терапии при наличии показаний. Однако даже своевременно начатое лечение и интенсивная тактика ведения пациентов не всегда успешны, что подтверждают представленные клинические случаи.

Для профилактики передозировки МТ на всех этапах ведения пациента врачам следует четко обозначить схему применения МТ и зафиксировать ее в медицинской документации. Врач должен подробно объяснить пациенту или его опекуну режим дозирования и способ приема препарата, опасность неправильного приема, проинформировать о симптомах передозировки и о необходимости обратиться к врачу в случае подозрения на передозировку.

Таким образом, осознание потенциальных рисков, связанных с неправильным приемом МТ, четкое информирование пациентов о схеме терапии и возможных симптомах передозировки, применение мер по повышению комплаентности являются ключевыми факторами для предотвращения тяжелых осложнений. В результате внимание к деталям в процессе назначения терапии и мониторинга лабораторных показателей может существенно снизить вероятность передозировки МТ и связанных с ней негативных последствий, обеспечивая более безопасное лечение в амбулаторной практике при ревматологических заболеваниях.

Литература / References

1. 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 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-435-449>
2. Чичасова НВ, Лиля АМ. Метотрексат в лечении ревматоидного артрита и псориатического артрита. *Лечащий врач*. 2020;(7):42–51.
Chichasova NV, Lila AM. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Lechaschi Vrach*. 2020;(7):42–51 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26295/OS.2020.12.42.002>
3. Каневская МЗ, Гурская СВ. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний. *Современная ревматология*. 2013;7(4):47–53.
Kanevskaya MZ, Gurskaya SV. Methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):47–53 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2438>
4. 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>
5. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1985;12 Suppl 12:35–9. PMID: 3913775
6. Kivity S, Zafir Y, Loebstein R, Pauzner R, Moualem M, Mayan H. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort

⁶ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

- of 28 patients. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1109–13. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.027>
7. Perregaard H, Aronson JK, Dalhoff K, Hellebek A. Medication errors detected in non-traditional databases: types of errors in methotrexate dosing as listed in four different Danish registers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1375–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1910-3>
 8. Grissinger M. Severe harm and death associated with errors and drug interactions involving low-dose methotrexate. *P T.* 2018;43(4):191–248. PMID: 29622936.
 9. Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2019;20(9):714–9. <https://doi.org/10.2174/1389200220666190806140844>
 10. Vial T, Patat AM, Boels D, Castellan D, Villa A, Theophile H, et al. Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):351–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.006>
 11. Ahmadzadeh A, Zamani N, Hassanian-Moghadam H, Hadeiy SK, Parhizgar P. Acute versus chronic methotrexate poisoning; a cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):39. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0316-8>
 12. Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(13):1380–4. <https://doi.org/10.1093/ajhp/61.13.1380>
 13. Salgueiro-Vázquez ME, Sáinz Gil M, Fernández Peña S, Martín Arias LH. Medication errors associated with oral administration of methotrexate. Data from spontaneous reporting and medical literature review. *Med Clin (Barc).* 2017;148(7):330–2. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.003>
 14. Cansu DÜ, Teke HÜ, Bodakçi E, Korkmaz C. How should we manage low-dose methotrexate-induced pancytopenia in patients with rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3419–25. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4242-8>
 15. Singh A, Handa AC. Medication error – a case report of misadventure with methotrexate. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(211):711–15. PMID: 30381772.
 16. Nimkar SV, Yelne P, Gaidhane SA, Acharya S, Kumar S. Fatal manifestations of methotrexate overdose in case of psoriasis due to dosing error. *Cureus.* 2022;14(10):e30041. <https://doi.org/10.7759/cureus.30041>
 17. Isoardi KZ, Harris K, Carmichael KE, Dimeski G, Chan BSH, Page CB. Acute bone marrow suppression and gastrointestinal toxicity following acute oral methotrexate overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(12):1204–6. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1484128>
 18. Knoll K, Anzengruber F, Cozzio A, French LE, Murer C, Navarini AA. Mucocutaneous ulcerations and pancytopenia due to methotrexate overdose. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(3):287–93. <https://doi.org/10.1159/000446692>
 19. Ajmani S, Preet Singh Y, Prasad S, Chowdhury A, Aggarwal A, Lawrence A, et al. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(7):846–51. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13004>
 20. Kent PD, Luthra HS, Michet C Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1727–31. PMID: 15338491
 21. Teke HU, Ozen M. Low-dose methotrexate induces pancytopenia in rheumatoid arthritis patients: are the risk factors predictors for physicians? *Turk J Phys Med Rehabil.* 2014;60(1):54–8. <https://doi.org/10.5152/tftrd.2014.27870>
 22. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, et al. Overview of methotrexate toxicity: a comprehensive literature review. *Cureus.* 2022;14(9):e29518. <https://doi.org/10.7759/cureus.29518>
 23. Leaviss J, Carroll C, Essat M, van der Windt D, Grainge MJ, Card T, et al. Prognostic factors for liver, blood and kidney adverse events from glucocorticoid sparing immune-suppressing drugs in immune-mediated inflammatory diseases: a prognostic systematic review. *RMD Open.* 2024;10(1):e003588. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003588>
 24. Заборских ИВ, Симоненко ВБ, Сарманаев СХ, Туктарова РР, Юрина ЮО. Клинический случай передозировки метотрексата, особенность диагностики в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая медицина.* 2023;101(4–5):241–6. Zaborskikh IV, Simonenko VB, Sarmanaev SKh, Tuktartova RR, Yurina YuO. Clinical case of methotrexate overdose, the peculiarity of diagnostics in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2023;101(4–5):241–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-241-246>
 25. Chan BS, Dawson AH, Buckley NA. What can clinicians learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning? *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(2):88–96. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1271126>
 26. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471–82. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>
 27. Cairns R, Brown JA, Lynch AM, Robinson J, Wylie C, Buckley NA. A decade of Australian methotrexate dosing errors. *Med J Aust.* 2016;204(10):384. <https://doi.org/10.5694/mja15.01242>
 28. Гріднева ГІ, Мурав'єв ЮВ, Глухова СІ, Аронова ЕС, Самаркіна ЕЮ, Баймеева НВ. Аналіз залежності між відповіддю на терапію метотрексатом і його фармакокінетическими показателями при ревматоїдному артриті. *Современная ревматология.* 2022;16(4):15–20. Gridneva GI, Muravyov YuV, Glukhova SI, Aronova ES, Samarkina EYu, Baimeeva NV. Analysis of the

- relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):15–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-15-20>
29. Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Баймеева НВ, Сыгырта ВС, Глухова СИ, Гусева ИА и др. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2020;14(4):60–4.
Gridneva GI, Muravyev YuV, Baimeeva NV, Sygyrta VS, Glukhova SI, Guseva IA, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):60–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
 30. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(10):3095–103.
<https://doi.org/10.1002/art.22129>
 31. Brady K, Qu Y, Stimson D, Apilado R, Vezza Alexander R, Reddy S, et al. Transition of methotrexate polyglutamate drug monitoring assay from venipuncture to capillary blood-based collection method in rheumatic diseases. *J Appl Lab Med*. 2019;4(1):40–9.
<https://doi.org/10.1373/jalm.2018.027730>
 32. Korell J, Stamp LK, Barclay ML, Dalrymple JM, Drake J, Zhang M, et al. A population pharmacokinetic model for low-dose methotrexate and its polyglutamated metabolites in red blood cells. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(6):475–85.
<https://doi.org/10.1007/s40262-013-0052-y>
 33. van de Meeberg MM, Hebing RCF, Nurmohamed MT, Fidler HH, Heymans MW, Bouma G, et al. A meta-analysis of methotrexate polyglutamates in relation to efficacy and toxicity of methotrexate in inflammatory arthritis, colitis and dermatitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):61–79.
<https://doi.org/10.1111/bcp.15579>
 34. Gilani S, Khan DA, Khan FA, Ahmed M. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22(2):101–4. PMID: 22313647
 35. Shoda H, Inokuma S, Yajima N, Tanaka Y, Oobayashi T, Setoguchi K. Higher maximal serum concentration of methotrexate predicts the incidence of adverse reactions in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2007;17(4):311–6.
<https://doi.org/10.1007/s10165-007-0582-y>
 36. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, Taguchi H, Oshima H, Izumi K, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017;3(1):e000363.
<https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000363>
 37. Silva MF, Ribeiro C, Gonçalves VMF, Tiritan ME, Lima Á. Liquid chromatographic methods for the therapeutic drug monitoring of methotrexate as clinical decision support for personalized medicine: a brief review. *Biomed Chromatogr*. 2018;32(5):e4159.
<https://doi.org/10.1002/bmc.4159>
 38. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooradian 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>
 39. Hidi I, Mühlhig A, Jahn M, Liebold F, Cialla D, Weber K, et al. LOC-SERS: towards point-of-care diagnostic of methotrexate. *Anal Methods*. 2014;6(12):3943–7.
<https://doi.org/10.1039/C3AY42240B>
 40. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD000951.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000951.pub2>
 41. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):33–43.
Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Good Clinical Practice*. 2019;(3):33–43 (In Russ.). EDN: LLQEPG
 42. Лукина ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ, Шепель РН, Драпкина ОМ. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3–2):42–60.
Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Shepel RN, Drapkina OM. Methodological recommendations 'Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations'. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3–2):42–60 (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/profmed20202303242>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.А. Докторова — проведение исследования, работа с источниками литературы, написание текста рукописи, анализ полученных данных, формулировка выводов; И.В. Андреева — написание текста рукописи, анализ полученных данных, формулировка выводов; Д.Г. Кречикова — проведение исследования, написание основной части рукописи; Ю.Ю. Грабовецкая и О.С. Мажаева — проведение исследования, участие в формулировке заключения; В.В. Рафальский — концепция работы, анализ полученных данных, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Svetlana A. Doktorova conducted the research, worked with literature sources, drafted the manuscript, analysed the data obtained, and formulated the conclusions. Irina V. Andreeva drafted the manuscript, analysed the data obtained, and formulated the conclusions. Diana G. Krechikova conducted the research and drafted the main part of the manuscript. Yuliya Yu. Grabovetskaya and Olga S. Mazhaeva conducted the research and participated in formulating the conclusions. Vladimir V. Rafalskiy conceptualised the study, analysed the data obtained, and approved the final version of the manuscript for publication.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов или их представителей на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Informed consent. The patients or their legal representatives gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Докторова Светлана Алексеевна

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

Андреева Ирина Вениаминовна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>

Кречикова Диана Григорьевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Грабовецкая Юлия Юрьевна

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

Мажаева Ольга Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2185-3649>

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>

Irina V. Andreeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>

Diana G. Krechikova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Yuliya Yu. Grabovetskaya

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

Olga S. Mazhaeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2185-3649>

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

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

Поступила 22.08.2024

После доработки 07.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Received 22 August 2024

Revised 7 October 2024

Accepted 6 December 2024