

Метотрексат в дерматологии: от теории к практике

Ю. А. Галлямова*, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Асоскова*,¹

* ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Метотрексат зарекомендовал себя как высокоэффективное средство для лечения псориаза с 1953 г. Эффективность метотрексата обусловлена его цитотоксическим и противовоспалительным действием. Согласно проекту клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов применение метотрексата обосновано при многих заболеваниях кожи. Длительная история и накопленный практический опыт применения не вызывают сомнения в эффективности метотрексата, обусловленной его уникальными фармакологическими свойствами, а именно противовоспалительным, иммуномодулирующим и кумулятивным эффектами, которые позволяют препарату занимать лидирующие позиции в терапии многих кожных заболеваний. В статье подробно раскрыты метаболизм метотрексата и его фармакодинамика. Согласно обзору современных данных мировой литературы авторы представили рекомендации по лечению метотрексатом, применению его у детей, мониторингу во время лечения, а также обратили внимание на показания при особых ситуациях (инфекции, прививки, контрацепция и т. д.).

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, механизм действия, токсичность, безопасность, мониторинг безопасности.

Для цитирования: Галлямова Ю. А., Асоскова А. В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике // *Лечащий Врач*. 2021; 5 (24): 46-51. DOI: 10.51793/OS.2021.11.97.010

Methotrexate in dermatology: from theory to practice

Yu. A. Gallyamova*, A. V. Asoskova*,¹

* FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

Abstract. Methotrexate has established itself as a highly effective treatment for psoriasis since 1953. The effectiveness of methotrexate is due to its cytotoxic and anti-inflammatory effects. According to the draft clinical guidelines of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, the use of methotrexate is justified in many skin diseases. A long history and accumulated practical experience of application do not raise doubts about the effectiveness of methotrexate due to its unique pharmacological properties, namely, anti-inflammatory, immunomodulatory and cumulative effects, which allow the drug to occupy a leading position in the treatment of many skin diseases. The article describes in detail the metabolism of methotrexate and its pharmacodynamics. According to a review of modern data from the world literature, the authors presented recommendations for treatment with methotrexate, its use in children, monitoring during treatment, and also drew attention to the indications in special situations (infections, vaccinations, contraception, etc.).

Keywords: psoriasis, methotrexate, mechanism of action, drug toxicity, drug safety, safety monitoring.

For citation: Gallyamova Yu. A., Asoskova A. V. Methotrexate in dermatology: from theory to practice // *Lechaschy Vrach*. 2021; 5 (24): 46-51. DOI: 10.51793/OS.2021.11.97.010

Метотрексат (МТ), ранее известный как аминоптерин, первоначально синтезирован в 1940-х гг. для лечения злокачественных новообразований [1-3]. Только позднее МТ стал применяться для лечения ревматоидного артрита (РА), что связано с его способностью ингибировать воспаление и пролиферацию соединительной ткани. Со временем аминоптерин постепенно заменялся менее токсичным МТ — первое документально подтвержденное клиническое применение МТ для лечения РА зафиксировано в 1951 г. [4]. После проведения слепого плацебо-контролируемого исследования в 1980-х гг. полностью раскрыт клинический потенциал препарата для лечения РА [5]. Уже в 1986 г. МТ был допущен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), которое в первый раз одобрило

применение МТ только при угрожающих жизни опухолевых заболеваниях либо у пациентов с псориазом или РА с тяжелым, инвалидизирующим течением, которые не отвечают на другие формы терапии, однако впоследствии показания были значительно расширены [6-8].

В настоящее время МТ прочно вошел в практику дерматолога и используется не только в лечении псориаза, но и ряда других заболеваний кожи. Столь широкое применение препарат получил из-за удачного соотношения «стоимость/эффективность/токсичность», хотя вопрос токсичности по-прежнему остается актуальным [9, 10].

Длительная история и накопленный практический опыт применения не вызывают сомнения в эффективности МТ, но в то же время оставляют в тени его уникальные фармакологические свойства, а именно противовоспалительный, иммуномодулирующий и кумулятивный эффекты, которые

¹ Контактная информация: stasya.asoskova@mail.ru

позволяют ему занимать лидирующие позиции в терапии многих кожных заболеваний.

Следует обратить внимание на разносторонние свойства МТ: противовоспалительный эффект опосредован аденозиновыми путями, а ингибирование синтеза нуклеиновых кислот в активированных Т-клетках и кератиноцитах объясняет некоторые иммуномодулирующие эффекты препарата. Кроме того, МТ может быть преобразован в полиглутамильные производные, которые аккумулируются в клетках и потом точно так же с легкостью могут обратно трансформироваться в активную форму и транспортироваться из клетки [8].

Играя роль антагониста фолиевой кислоты, МТ конкурентно ингибирует активность фолатзависимых ферментов и синтез пурина и пиримидина, необходимых для производства ДНК и РНК в быстро делящихся злокачественных клетках [11]. Это основной противоопухолевый механизм МТ, который действует при высоких дозах.

Нарушение фолатного цикла в организме объясняет основной побочный эффект препарата — гепатотоксичность и нефротоксичность, которые встречаются крайне редко при назначении невысоких доз в дерматологии. МТ подвергается метаболизму после первого прохождения через печень и превращается в активный метаболит. Небольшая доля МТ выводится с желчью, а также происходит некоторая enteroгепатическая рециркуляция. Однако основной путь выведения препарата — это почечная экскреция. МТ фильтруется клубочками и дополнительно подвергается активной канальцевой секреции и реабсорбции [12–15].

Окончательная связь между дефицитом фолиевой кислоты и гепатотоксичностью экспериментально не подтверждена. Однако прием фолиевой кислоты на фоне терапии МТ значительно снижал частоту побочных эффектов со стороны печени [8, 16]. Назначение фолиевой кислоты нивелирует и другие токсические явления, такие как цитопения, желудочно-кишечная непереносимость и стоматит, которые имитируют проявления дефицита фолиевой кислоты [17].

Нарушение функции почек возникает намного реже, чем поражения печени. Возможно снижение скорости клубочковой фильтрации, а вот почечная недостаточность вероятна только при уже существующей, сильно нарушенной функции почек и то только индуцированная высокими дозами МТ [18, 19].

В дерматологии практически не прибегают к высоким дозировкам МТ, как это принято в онкологии, и даже редко достигают высоких доз, используемых в ревматологии. Поэтому дерматологам более интересен второй механизм МТ — противовоспалительный, который реализуется именно в небольших дозировках [20].

Так, было доказано, что низкие дозы МТ снижают пролиферацию Т-лимфоцитов [21]. В частности, L. Genestier, R. Paillot, S. Fournel доказали, что МТ ингибирует антиген-опосредованную пролиферацию Т-клеток за счет индукции апоптоза [22]. Однако нарушение пролиферации Т-лимфоцитов было полностью обратимо при назначении тимидина или фолиевой кислоты. Тот факт, что назначение фолиевой кислоты не сказывается на эффективности терапии МТ, позволяет предположить иные механизмы действия препарата [23].

Дело в том, что, находясь внутриклеточно, МТ вызывает повышение аденозина, который высвобождается в межклеточное пространство и уменьшает оксидативный взрыв нейтрофилов и моноцитов, снижает хемотаксис лейкоцитов и подавляет секрецию медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов [24] (ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- γ) и активность моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов [25, 26].

Кроме того, аденозин снижает экспрессию молекул адгезии, тем самым уменьшая хемотаксис и адгезию полиморфно-ядерных лейкоцитов [27].

Последние исследования показали, что механизм противовоспалительного действия МТ является более комплексным и не ограничивается аденозин-опосредованным эффектом. J. Meerhansan и соавт. в недавнем исследовании установили, что МТ способен существенно снижать уровень ИЛ-22-цитокина, способствующего пролиферации кератиноцитов и поддержанию воспалительных процессов в дерме при псориазе [28].

В результате новейших исследований раскрыты и другие механизмы воздействия МТ на воспаление. Препарат является блокатором Jak-киназы [29], обрывая передачу сигнала от целого ряда провоспалительных цитокинов и интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-12 [30], играющих существенную роль в патогенезе псориаза [31].

Таким образом, МТ в небольших дозах подавляет воспаление сразу в нескольких направлениях: уменьшает оксидативный взрыв нейтрофилов и моноцитов, подавляет секрецию медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, активность моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов, снижает хемотаксис и адгезию лейкоцитов, действует таргетно, снижая уровень ИЛ-22-цитокина, и обрывает цепочку сигнальных путей воспалительного процесса.

В последние годы раскрыто еще одно свойство МТ: ингибирующее действие на продукцию простагландина E2 (PGE2). Простагландины являются основными медиаторами повреждения суставов. При псориатическом артрите PGE2 действует как медиатор боли и воспаления и способствует разрушению костей и суставов [32]. Высокие уровни PGE2 обнаруживаются в синовиальной жидкости суставов при РА. В клинической литературе не так много данных о влиянии МТ на производство PGE2, но достаточно экспериментальных работ, доказывающих его ингибирующее действие на синтез PGE2 [32, 33].

Свойства МТ на этом не заканчиваются. Внутриклеточное накопление полиглутаматов приводит к устойчивой эффективности препарата и позволяет вводить его 1 раз в неделю, несмотря на относительно короткий период полувыведения из плазмы [14, 34].

Важно и то, что при приеме внутрь препарат метаболизируется в активную кислоту с помощью метаболизма бактерий [14]. Биодоступность МТ относительно высока — в пределах 64–90%. Однако она широко варьирует у пациентов и снижается с увеличением дозы выше 15 мг/нед с эффектом плато, что свидетельствует о насыщении кишечных транспортеров [35, 36]. Кроме того, следует учитывать индивидуальные особенности кишечной микрофлоры. Поэтому ряд исследований показал более высокую биодоступность инъекционной формы МТ [35, 36]. Инъекция МТ приведет к линейному, пропорциональному дозе увеличению концентрации препарата в крови и отсутствию эффекта плато [35], при этом концентрация МТ в синовиальной жидкости сравнима с уровнем, обнаруженным в плазме [37].

Применение парентерального МТ, особенно подкожное, в последнее время вызывает большой интерес, так как несколько работ доказали большую клиническую эффективность и лучшую переносимость инъекционной формы по сравнению с пероральной. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и диареи отмечаются чаще при пероральной форме МТ, а переход к парентеральному введению препарата значительно снижает частоту данных жалоб [43].

В литературе есть рекомендации при сохранении активности заболевания, даже при высоких дозах или появлении побочных

эффектов, перед отменой препарата рассмотреть вопрос о замене его перорального приема на подкожное введение [44]. Доза для подкожной инъекции соответствует пероральной, хотя с учетом различий в биодоступности между лекарственными формами более низкие дозы при подкожном введении МТ тоже могут быть эффективными. Все это позволяет врачу варьировать дозировки при возникновении побочных эффектов [20].

В настоящее время у дерматологов особой популярностью пользуется препарат Метортрит (метотрексат), показавший эффективность и удобство дозирования подкожных инъекций. Препарат Метортрит выпускается в готовых предварительно заполненных шприцах для подкожного введения. Использование препарата Метортрит в преднаполненных шприцах позволяет исключить нарушение дозирования, что снижает риски неэффективности и нежелательных явлений (НЯ) для пациентов как в стационаре, так и при самостоятельном введении в домашних условиях.

Специально разработанные шприцы с широкими ушками идеально подходят для применения пациентами с деформированными суставами кистей рук при псориатическом артрите. Это позволяет больному проводить манипуляции в домашних условиях самостоятельно, безопасно и без риска потери действующего вещества.

Рекомендации по лечению МТ

В проект Клинических рекомендаций 2020 г. Российского общества дерматовенерологов и косметологов включены следующие нозологии, при которых рекомендовано назначать МТ в дозировке до 25 мг в неделю:

- 1) буллезный пемфигоид тяжелой степени тяжести;
- 2) гнездная алопеция;
- 3) псориаз, при резистентности к проводимой наружной терапии, распространенных высыпаниях (при псориазе средней или тяжелой степени тяжести);

- 4) псориаз артропатический;
- 5) в качестве резервного препарата при наличии резистентности к антималарийным препаратам при красной волчанке;
- 6) лихеноидный пилириаз (острый лихеноидный вариолиформный пилириаз);
- 7) пилириаз красный волосистой отрубевидный;
- 8) хроническая чесотка взрослых, упорное течение;
- 9) пузырьчатка (для повышения эффективности терапии глюкокортикостероидами и уменьшения их курсовой дозы);
- 10) локализованная склеродермия, ювенильная локализованная склеродермия при неэффективности фототерапии, прогрессировании, тяжелом течении заболевания и отсутствии противопоказаний с целью купирования активности и улучшения прогноза заболевания;

11) грибвидный микоз на поздних стадиях, а также в случае неэффективности или недостаточном ответе на ранее проведенную наружную терапию и/или фототерапию и/или терапию интерфероном- α вне зависимости от стадии.

Учитывая высокую эффективность МТ и наличие достаточных клинических наблюдений, показания к его назначению были расширены в 2020 г. Препарат рекомендуется оффлэйбл:

- 1) в случае неэффективности проводимой терапии красного плоского лишая всех форм и локализаций;
- 2) пациентам с экстрагенитальным склероатрофическим лихеном при неэффективности фототерапии.

МТ применяется перорально, подкожно или внутримышечно. Согласно Российским клиническим рекомендациям препарат назначают по возрастающей схеме, начиная с 10 мг/неделю и добавляя по 5 мг каждые 2-4 недели до максимальной дозы 20-25 мг/неделю в зависимости от эффективности и переносимости [38-40].

Как уже говорилось выше, предпочтение отдается подкожному введению препарата. В повседневной клинической практике существует большое разнообразие режимов дозирования МТ. Полный перечень дозировок присутствует у препарата Метортрит 10 мг/мл: 7,5 мг (0,75 мл), 10 мг (1 мл), 12,5 мг (1,25 мл), 15 мг (1,5 мл), 17,5 мг (1,75 мл), 20 мг (2 мл), 22,5 мг (2,25 мл), 25 мг (2,5 мл).

Пациентов следует предупредить о том, что терапевтический эффект проявится через 4-8 недель после повышения дозы [41]. После достижения максимальной дозы 25 мг в неделю необходимо оценить ответ на терапию через 3 месяца и прекратить лечение, если оно неэффективно [42].

После достижения ремиссии цель терапии будет заключаться в снижении дозы лекарства до минимально возможной, которая обеспечит контроль над заболеванием и адекватную переносимость. На практике дерматологи стараются уходить от МТ, избегая поддерживающих доз.

При лечении МТ не следует забывать об адъювантной терапии. В Российских клинических рекомендациях указано, что на фоне лечения МТ рекомендуется назначать фолиевую кислоту в дозе не менее 5 мг, но не более 25 мг в неделю через 24 часа после приема МТ [45, 46].

Применение у детей

Как ни странно, рандомизированных клинических исследований терапии МТ у детей с псориазом не проводилось, хотя он часто используется в педиатрической практике. Однако в научной литературе все-таки можно встретить ретроспективные публикации об эффективности применения МТ у детей, даже начиная с 2-летнего возраста [47, 48].

МТ, как правило, хорошо переносится в педиатрической популяции. Стандартные рекомендации: 0,2-0,4 мг/кг 1 раз

Таблица Рекомендации Британской ассоциации дерматологов по безопасному применению МТ	
Измененные показатели	Рекомендации
Общее количество лейкоцитов $< 3 \times 10^9$	Прекратить/уменьшить дозу МТ. Консультация гематолога
Нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л	Уменьшить дозу МТ. Консультация гематолога
Тромбоциты < 100 /л	Прекратить/уменьшить дозу МТ. Консультация гематолога
MCV > 105 мкл	Прекратить/уменьшить дозу МТ. Проверить уровень сывороточного B_{12} , фолиевой кислоты и функциональные тесты щитовидной железы. Консультация гематолога
АСТ и АЛТ увеличились, но менее чем в 2 раза по сравнению с референсными значениями	Повторить анализ через 2-4 недели
АСТ и АЛТ увеличились более чем в 2-3 раза по сравнению с референсными значениями	Прекратить/уменьшить дозу МТ. Консультация гастроэнтеролога
Появление или усиление одышки или сухого кашля	Прекратить/уменьшить дозу МТ. Повторить рентгенологическое исследование грудной клетки и исследование функции легких
Сильная боль в горле, аномальные синяки	Прекратить прием МТ. Общий анализ крови

в неделю [49]. Профиль побочных эффектов аналогичен взрослым, и мониторинг, как правило, такой же.

Мониторинг

Согласно Российским клиническим рекомендациям в начале лечения МТ и при увеличении его дозы необходимо проводить контроль уровня АЛТ и АСТ, билирубина, креатинина, а также клинический анализ крови каждые 2 недели в течение 2 месяцев, а затем — каждые 3 месяца; клиническую оценку НЯ и/или факторов риска также необходимо делать во время каждого визита пациентов.

При появлении признаков инфекции очередной прием препарата следует пропустить до их полного исчезновения. Рекомендации Британской ассоциации дерматологов по безопасному применению МТ представлены в таблице [20].

Особые случаи

Алкоголь

Нет никаких доказательств, указывающих на безопасный уровень потребления алкоголя во время приема МТ, поэтому всем пациентам рекомендовано исключить потребление алкоголя [20].

Контрацепция

МТ является тератогеном и вызывает специфическую эмбриопатию, поэтому противопоказан беременным женщинам. Необходимо использовать двойной метод контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после последнего приема препарата [50].

МТ выделяется с грудным молоком и поэтому не должен использоваться при грудном вскармливании [20].

Дискуссия о влиянии МТ на сперматогенез все еще продолжается, а точных научных данных пока не получено, поэтому Британская ассоциация дерматологов рекомендует отсрочить планируемое зачатие ребенка на период лечения и срок до 3 месяцев после последнего приема препарата [20].

Гепатиты В и С

Если у пациента есть признаки активного гепатита В (высокий уровень репликации ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и выявление е-антигена вируса гепатита В (HBeAg)), он подвергается риску обострения заболевания. В связи с этим гепатит В является абсолютным противопоказанием к терапии МТ.

Перенесенный гепатит В (подавление репликации вируса, исчезновение HBeAg, исчезновение поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), нормализация активности АЛТ) является относительным противопоказанием к лечению, пациент должен быть осведомлен о существующем низком риске (< 1%) реактивации инфекции во время лечения [51].

Отсроченные эффекты МТ на пациентов с хроническим гепатитом С неизвестны, но поскольку и гепатит С и МТ могут вызывать фиброз печени, вероятен синергический эффект, приводящий к более быстрому прогрессированию фиброза печени. Поэтому риски и преимущества применения МТ у больных гепатитом С должны быть тщательно взвешены, а сами они нуждаются в тщательном наблюдении

МЕТОРПРИТ

Метотрексат

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

Точный подход к индивидуальной терапии!

- Терапия тяжелых форм псориаза, псориатического артрита, дерматомиозита.
- Современная форма выпуска – преднаполненный шприц BD
- Исключение ошибок дозирования за счет цветовой маркировки
- Низкая частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с пероральной формой метотрексата
- Вводится один раз в неделю

Федеральная сеть
специализированных аптек

омнифарм

Тел.: +7 (495) 274-01-44
E-mail: info@omnipharm.ru
www.omnipharm.ru

На правах рекламы

за прогрессированием фиброза. Участие гепатолога в ведении таких случаев крайне важно. Таким образом, терапии МТ следует избегать у пациентов с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени [20].

ВИЧ-инфекция

ВИЧ-статус должен быть проверен до начала лечения МТ, так как у ВИЧ-позитивных пациентов выше риск лейкопении и оппортунистических инфекций [52].

Прививки

Живые (аттенуированные) вакцины могут предрасполагать к инфекции людей с подавленным иммунитетом. Поэтому принимающим МТ следует избегать таких вакцин, как корь, паротит, краснуха, ветряная оспа, пероральный полиомиелит, брюшной тиф, БЦЖ и желтая лихорадка. Живые вакцины должны быть введены по крайней мере за 4 недели до начала терапии МТ. Когда живые вакцины все-таки необходимо назначить пациентам, принимающим иммунодепрессанты, их следует отменить на 6 месяцев до введения вакцины [53].

Инактивированные вакцины безопасны для введения во время лечения, но достигнутый уровень иммунитета может быть ниже, чем у непринимавших МТ [54]. Поскольку МТ индуцирует иммуносупрессию, пациентам следует рекомендовать ежегодную вакцинацию против гриппа.

Заключение

МТ длительное время используется для лечения ряда заболеваний кожи, не исключено его применение и в педиатрической практике. МТ зарекомендовал себя высокоэффективным препаратом, а показания к его применению постоянно расширяются. Действие МТ обусловлено не только цитотоксическими, но и противовоспалительными механизмами, которые хорошо исследованы и продолжают изучаться. В некоторых случаях токсичность МТ может ограничивать его применение, однако мониторинг состояния пациента во время терапии и использование современных парентеральных форм препарата с возможностью гибкого дозирования позволяют избежать негативных последствий. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Farber S., Diamond L. K. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid // *N. Engl. J. Med.* 1948; 238: 787-793. DOI: 10.1056/NEJM194806032382301. PubMed.
2. Seeger D. R., Cosulich D. B., Smith J. M., Hultquist M. E. Analogs of Pteroylglutamic Acid. III. 4-Amino Derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* 1949; 71: 1753-1758. DOI: 10.1021/ja01173a061.
3. Thiersch I. B. Bone-marrow changes in man after treatment with aminopterin, amethopterin, and aminoanfol. With special reference to megaloblastosis and tumor remission // *Cancer.* 1949; 2: 877-883. DOI: 10.1002/1097-0142(194909)2:5<877::AID-CNCR2820020520>3.0.CO;2-0. PubMed.
4. Gubner R., August S., Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis // *Am. J. Med. Sci.* 1951; 221: 176-182. DOI: 10.1097/00000441-195102000-00009. PubMed.
5. Weinblatt M. E., Coblyn J. S., Fox D. A., Fraser P. A., Holdsworth D. E., Glass D. N., Trentham D. E. Efficacy of Low-Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis // *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 818-822. DOI: 10.1056/NEJM198503283121303. PubMed.
6. Braun J., Rau R. An update on methotrexate // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009; 21: 216-223. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328329c79d. PubMed.
7. Bannwarth B., Labat L., Moride Y., Schaevebeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis // An update. *Drugs.* 1994; 47: 25-50. DOI: 10.2165/00003495-199447010-00003. PubMed.
8. Bedoui Y., Guillot X., Sélambarom J., Guiraud P., Giry C., Jaffar-Bandjee M. C., Ralandison S., Gasque P. Methotrexate an Old Drug with New Tricks // *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (20): 5023.
9. Schnabel A., Gross W. L. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases — Efficacy, side effects, and risk factors for side effects // *Semin. Arthritis Rheum.* 1994; 23: 310-327. DOI: 10.1016/0049-0172(94)90027-2. PubMed.
10. Romão V. C., Lima A., Bernardes M., Canhão H., Fonseca J. E. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? // *Immunol. Res.* 2014; 60: 289-310. DOI: 10.1007/s12026-014-8564-6. PubMed.
11. Mello S. B. V., Tavares E. R., Guido M. C., Bonfá E., Maranhão R. C. Anti-inflammatory effects of intravenous methotrexate associated with lipid nanoemulsions on antigen-induced arthritis // *Clinics.* 2016; 71: 54-58. DOI: 10.6061/clinics/2016(01)09. PMC. PubMed.
12. 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. Pharm.* 1993; 35: 409-412. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04158.x. PMC. PubMed.
13. Inoue K., Yuasa H. Molecular Basis for Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Therapy // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2014; 29: 12-19. DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-13-RV-119. PubMed.
14. Grim J., Chládek J., Martínková J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases // *Clin. Pharm.* 2003; 42: 139-151. DOI: 10.2165/00003088-200342020-00003. PubMed.
15. Nuernberg B., Koehnke R., Solsky M., Hoffman J., Furst D. E. Biliary elimination of low-dose methotrexate in humans // *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 898-902. DOI: 10.1002/art.1780330620. PubMed.
16. Kremer J. M., Galivan J., Streckfuss A., Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates // *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 832-835. DOI: 10.1002/art.1780290703. PubMed.
17. Ortiz Z., Shea B., Suarez Almazor M. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 5: CD000951.
18. Kremer J. M., Petrillo G. F., Hamilton R. A. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: Association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy // *J. Rheumatol.* 1995; 22: 38-40. PubMed.
19. Seideman P., Müller-Suur R., Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 1993; 20: 1126-1128. DOI: 10.1136/ard.52.8.613. PubMed.
20. Warren R. B., Weatherhead S. C., Smith C. H., Exton L. S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016 // *British Journal of Dermatology.* 2016; 175: 23-44.
21. Fairbanks L., Rückemann K., Qiu Y. et al. Methotrexate inhibits the first committed step of purine biosynthesis in mitogen-stimulated human T-lymphocytes: a metabolic basis for efficacy in rheu-

- matoid arthritis? // *Biochemical Journal*. 1999; 342 (1): 143-152. DOI: 10.1042/bj3420143.
22. Genestier L., Paillot R., Fournel S., Ferraro C., et al. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells // *Journal of Clinical Investigation*. 1998; 102 (2): 322-328. DOI: 10.1172/jci2676.
23. Prey S., Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review // *British Journal of Dermatology*. 2009; 160 (3): 622-628. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x.
24. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? // *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: 21-23.
25. Neves C., Jorge R., Barcelos A. The network of methotrexate toxicity // *Acta Reumatol Port*. 2009; 34 (1): 11-34.
26. Bressan A. L., Silva R. S., Fontenelle E., Gripp A. C. Immunosuppressive agents in Dermatology // *An Bras Dermatol*. 2010; 85 (1): 9-22.
27. Haskó G. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity // *Trends Immunol*. 2004; 25 (1): 33-39. DOI: 10.1016/j.it.2003.11.003.
28. Meephansan J., Ruchusatsawat K., Sindhupak W., et al. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis // *European Journal of Dermatology*. 2011; 21 (4): 501-504. DOI: 10.1684/ejd.2011.1335.
29. Thomas S., Fisher K., Snowden J., Danson S., Brown S., Zeidler M. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor // *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0130078. DOI: 10.1371/journal.pone.0130078.
30. Torres T., Filipe P. Small Molecules in the Treatment of Psoriasis // *Drug Dev Res*. 2015; 76 (5): 215-227. DOI: 10.1002/ddr.21263.
31. Ghoreschi K., Gadina M. Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases // *Exp Dermatol*. 2013; 23 (1): 7-11. DOI: 10.1111/exd.12265.
32. Westman M., Korotkova M., af Klint E., Stark A., Audoly L. P., Klareskog L., Ulfegren A. K., Jakobsson P. J. Expression of microsomal prostaglandin E synthase 1 in rheumatoid arthritis synovium // *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1774-1780. DOI: 10.1002/art.20286. PubMed.
33. Stichtenoth D. O., Thorén S., Bian H., Peters-Golden M., Jakobsson P. J., Crofford L. J. Microsomal Prostaglandin E Synthase is Regulated by Proinflammatory Cytokines and Glucocorticoids in Primary Rheumatoid Synovial Cells // *J. Immunol*. 2001; 167: 469-474. DOI: 10.4049/jimmunol.167.1.469. PubMed.
34. Chabner B. A., Allegra C. J., Curt G. A., Clendeninn N. J., Baram J., Koizumi S., Drake J. C., Jolivet J. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? // *J. Clin. Investig*. 1985; 76: 907-912. DOI: 10.1172/JCI112088. PMC. PubMed.
35. 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: 645-648. PubMed.
36. Schiff M. H., Jaffe J. S., Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration // *Ann. Rheum. Dis*. 2014; 73: 1549-1551. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228. PMC. PubMed.
37. Herman R. A., Veng-Pedersen P., Hoffman J., Koehnke R., Furst D. E. Pharmacokinetics of Low-Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients // *J. Pharm. Sci*. 1989; 78: 165-171. DOI: 10.1002/jps.2600780219. PubMed.
38. Machado P., Landewe R., Braun J. et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1465-1470.
39. Mease P. J., Gladman D. D., Collier D. H. et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial // *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71: 1112-1124.
40. Coates L. C., Helliwell P. S. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study // *J Rheumatol*. 2016; 43: 356-361.
41. Kalb R. E., Strober B., Weinstein G. et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference // *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 824-837.
42. National Institute for Health and Care Excellence. CG153 psoriasis: the assessment and management of psoriasis. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153> (last accessed 28 June 2016).
43. Chiaravalloti A. J., Strober B. E. The use of self-administered subcutaneous methotrexate for the treatment of psoriasis // *J Drugs Dermatol*. 2014; 13: 929-931.
44. Montaudie H., Sbidian E., Paul C. et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2011; 25: S12-18.
45. Curtis J. R., Beukelman T., Onofrei A. et al. Elevated liver enzyme test among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide // *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 43-47.
46. Schiff M. H., Jaffe J. S., Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration // *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1549-1551.
47. Kaur I., Dogra S., De D. et al. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India // *Pediatr Dermatol*. 2008; 25: 184-188.
48. Kumar B., Dhar S., Handa S. et al. Methotrexate in childhood psoriasis // *Pediatr Dermatol*. 1994; 11: 271-273.
49. De Jager M. E., de Jong E. M., van de Kerkhof P. C. et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review // *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 1013-1030.
50. Visser K., Katchamart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative // *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1086-1093.
51. Tan J., Zhou J., Zhao P. et al. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs // *Clin Rheumatol*. 2012; 31: 1169-1175.
52. Maurer T. A., Zackheim H. S., Tuffanelli L. et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection // *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 372-75.
53. Department of Health. Contraindications and special considerations: the green book, chapter 6. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/contraindications-and-special-considerations-the-green-book-chapter-6> (last accessed 28 June 2016).
54. Kapetanovic M. C., Saxne T., Sjöholm A. et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. 2006; 45: 106-111.