

А.В. Асоскова<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>, А.А. Кубанов<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

## Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза

*Метотрексат является высокоэффективным препаратом для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако токсичность препарата может ограничивать его применение. Токсическое действие метотрексата отмечается в среднем у 28,3% пациентов. Возникновение нежелательных лекарственных реакций в некоторых случаях приводит к необходимости отмены препарата, что может сопровождаться обострением заболевания. В обзоре представлены современные данные литературы по вопросам безопасности терапии метотрексатом: описаны молекулярные механизмы действия препарата и новые данные о его противовоспалительной активности, позволяющие объяснить патогенез ряда нежелательных лекарственных реакций, обсуждаются особенности влияния фармакокинетики и фармакодинамики препарата на его токсическое действие, обобщены результаты исследований структуры и механизмов развития нежелательных лекарственных реакций при терапии метотрексатом, описаны ситуации, в которых необходимо проявлять осторожность при назначении метотрексата, приведены актуальные подходы к мониторингу его токсического действия, представлены терапевтические подходы к уменьшению риска метотрексат-индуцированной токсичности, а также проанализированы возможные пути прогнозирования риска развития нежелательных лекарственных реакций при терапии метотрексатом с учетом фармакогенетического тестирования, позволяющие подойти к терапии псориаза с позиции персонализированной медицины.*

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, метотрексат, фармакогенетика, нежелательные лекарственные реакции, токсичность метотрексата, безопасность пациентов

**Для цитирования:** Асоскова А.В., Сычев Д.А., Кубанов А.А. Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза. Вестник РАМН. 2021;76(3):254–267. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1527>

### Метотрексат в терапии псориаза

Псориаз — хроническое системное иммуноопосредованное заболевание мультифакториального генеза с доминирующей ролью генетических факторов, которое характеризуется ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами и хемокинами, частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи [2]. Согласно данным эпидемиологических ис-

следований, распространенность псориаза в мире колеблется от 0,09 до 11,43% [3]. В Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики, распространенность псориаза в 2018 г. составляет 242,4 заболевания на 100 тыс. населения, заболеваемость — 66,5 на 100 тыс. [4].

Псориаз — хроническое рецидивирующее заболевание, и целями терапии псориаза являются получение контроля над течением заболевания и сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций (НЛР) за счет применения препаратов, которые обеспечивают поддержание длительной ремиссии и хорошо переносятся пациентами [5].

A.V. Asoskova<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>, A.A. Kubanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

## Methotrexate Safety in Psoriasis: An Overview

*Methotrexate is a highly efficacious treatment for psoriasis, but the use of methotrexate may be limited by concerns regarding its adverse reactions. On average, 28.3 % of patients with psoriasis treated by methotrexate develop adverse reactions. The occurrence of adverse drug reactions in some cases leads to the therapy discontinuation, which may be accompanied by psoriasis exacerbation. The purpose of this article is to provide an extensive review of the methotrexate efficacy, safety and tolerability as well as provide a comprehensive understanding of methotrexate pharmacokinetics and pharmacodynamics, methotrexate side effects pathogenesis, approaches to methotrexate safety monitoring, situations in which it is necessary to be vigilant when prescribing methotrexate. We also outline current data concerning methotrexate molecular mechanism of action, including new data on its anti-inflammatory activity, that allow us to explain the pathogenesis of a number of adverse drug reactions, as well as discuss possible ways of predicting the methotrexate toxicity, especially focusing on recent advances in the field of pharmacogenetics of methotrexate-induced toxicity and personalized approach to psoriasis treatment.*

**Keywords:** psoriasis, psoriatic arthritis, methotrexate, pharmacogenetics, adverse drug reactions, methotrexate toxicity, patient safety

**For citation:** Asoskova AV, Sychev DA, Kubanov AA. Methotrexate Safety in Psoriasis: An Overview. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(3):254–267. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1527>

Одним из препаратов выбора для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, резистентных к проводимой терапии, — вульгарного псориаза, пустулезного псориаза, псориатической эритродермии, псориатического артрита — является метотрексат [6].

Метотрексат — высокоэффективное лекарственное средство, которое и уже более 50 лет успешно используется для лечения заболеваний кожи [7]. Его эффективность в лечении псориаза была случайной находкой: в 1951 г. ученый Губнер заметил значительный регресс псориатических высыпаний у онкологических пациентов, для лечения которых применялся цитотоксический препарат из группы антиметаболитов аминоптерин — первый антагонист фолиевой кислоты, ингибирующий синтез пуринов и пиримидиновых оснований в клетке, синтезированный в 1940-х годах. Это стало стимулом для разработки его менее токсичного аналога — метотрексата [8]. Впервые метотрексат был применен для лечения псориаза в 1972 г. Препарат был показан пациентам с тяжелыми формами псориаза и псориатического артрита, резистентным к наружной терапии и фототерапии, и показал высокую эффективность при лечении псориатической эритродермии и пустулезного псориаза.

Эффективность метотрексата доказана также для лечения псориатического артрита: при применении препарата наблюдается уменьшение как симптомов периферического артрита [9], так и псориатических высыпаний. При этом для лечения псориатического артрита используется тот же режим дозирования препарата, что и для лечения псориаза [10, 11]. Кроме того, применение метотрексата приводит к значительному уменьшению проявлений псориатической ониходистрофии [12].

Для лечения псориаза и псориатического артрита препарат используется как в качестве монотерапии, так и в сочетании с системными иммунобиологическими препаратами [13]: комбинация препаратов позволяет использовать иммунобиологические препараты и метотрексат в более низких дозировках.

Таким образом, несмотря на появление новых эффективных препаратов для лечения псориаза, метотрексат остается актуальным средством для лечения различных форм псориаза как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими методами [14].

В настоящее время метотрексат применяется также для лечения других дерматологических заболеваний, к которым относятся васкулиты, буллезные дерматозы и лимфопрлиферативные заболевания [15].

При лечении псориаза метотрексат назначают один раз в неделю перорально или парентерально. Начальная доза препарата составляет 7,5–10 мг в неделю и при необходимости может быть увеличена до 30 мг в неделю. Парентеральное введение метотрексата, преимущественно в виде подкожных инъекций, наиболее предпочтительно ввиду лучшей клинической эффективности и переносимости [16].

Положительная динамика со стороны кожного патологического процесса отмечается спустя несколько недель после начала терапии, а стабильное улучшение наступает, как правило, после 2–3 мес терапии. При достижении терапевтического эффекта возможна поддерживающая терапия в минимальной эффективной дозе [1].

Поскольку пациенты с псориазом часто вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей.

## Фармакокинетика метотрексата

При пероральном применении метотрексат абсорбируется в проксимальном отделе тощей кишки за счет протон-сопряженного переносчика фолатов PCFT, кодируемого геном *SLC46A1*. Достаточно высокая (64–90%) биодоступность метотрексата зависит от индивидуальных особенностей пациента и функционирования белков — переносчиков метотрексата, осуществляющих его всасывание. Результаты некоторых исследований [17] показали более высокую биодоступность метотрексата при внутрикожном введении по сравнению с пероральным. При пероральном применении биодоступность метотрексата может снижаться с увеличением дозы препарата и демонстрировать эффект плато при применении дозировки препарата выше 15 мг в неделю. Более низкая биодоступность метотрексата при пероральном применении может быть объяснена вариабельностью уровня всасывания препарата в кишечнике, а также эффектом «первого прохождения» — пресистемного метаболизма, проявляющегося в инактивации лекарственного средства в кишечнике до его попадания в системный кровоток. Кроме того, показано, что при парентеральном введении препарата концентрация препарата повышается линейно и дозозависимо, а также не наблюдается эффекта плато [17]. Биодоступность метотрексата напрямую связана с эффективностью терапии: в основе антифолатного действия препарата лежит связь метотрексата и его активного метаболита с ферментом дегидрофолатредуктазой, однако эта связь является обратимой, и для ее поддержания необходимо присутствие большого количества молекул метотрексата. В случае низкой биодоступности препарата (например, при пероральном применении) связь может быть нарушена, активность дегидрофолатредуктазы восстановлена и эффективность метотрексата — недостаточной [18].

Около 50% молекул метотрексата связываются с белками плазмы крови [19]. В связи с этим на эффективность и безопасность терапии может повлиять прием препаратов, для которых характерен такой же вид транспорта, в частности салицилатов, тетрациклина, фенитоина, оральных контрацептивов [20]. Этот факт следует учитывать при прогнозировании токсичности метотрексата: при одновременном назначении с препаратами, снижающими почечную экскрецию метотрексата, концентрация метотрексата в плазме повышается, что может привести к повышению риска возникновения НЛР [21].

В желудочно-кишечном тракте метотрексат абсорбируется путем активного транспорта при помощи восстановленного переносчика фолатов (RFC) и протон-сопряженного переносчика фолатов PCFT, которые расположены на апикальной мембране энтероцитов [22]. Биодоступность метотрексата также зависит от переносчиков семейства ABC, которые транспортируют молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет желудочно-кишечного тракта и в кровь [23].

При применении метотрексата вместе с приемом пищи не было обнаружено существенных изменений в биодоступности препарата, однако биодоступность метотрексата может снижаться у пациентов с мальабсорбцией, а также при наличии генетических полиморфизмов в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата [24].

### Метаболизм метотрексата

Установлены три основные пути метаболизма метотрексата: менее 5% метаболизируется бактериями кишечника под воздействием 4-амино-4-дезоксид-N-метилптероевой кислоты, менее 10% трансформируется в 7-гидроксиметотрексат и большая часть молекул метотрексата и 7-гидроксиметотрексат полимеризуются в полиглутаматную форму [25].

В клетке метотрексат с помощью фермента фолилполиглутаматредуктазы переходит в полиглутаматную форму за счет добавления семи глутаматных остатков. При этом с увеличением числа включенных в молекулу остатков глутаминовой кислоты ингибирующая способность полиглутаматной формы метотрексата возрастает многократно. Выведение метотрексата осуществляется переносчиками семейства ABC (преимущественно ABCC1-5, ABCG-2) [26]. Поскольку переносчики семейства ABC обладают способностью выводить из клетки только молекулы, имеющие в своем составе не более трех глутаматных остатков, полиглутаматная форма задерживается в клетке. Именно внутриклеточное накопление полиглутаматов метотрексата дает возможность назначать препарат 1 раз в неделю, несмотря на его относительно короткий период полувыведения, который в среднем составляет 4,5–10 ч [27].

Процесс добавления глутаматных остатков уравновешивается за счет гидролиза концевых остатков полиглутаматов при помощи фермента гамма-глутамилгидролазы (GGH), также известной как фолилполиглутаматгидролаза (FPGH) [27]. Таким образом обеспечивается возможность выведения полиглутаматов из клетки, и концентрация молекул метотрексата и его полиглутаматной формы в клетке остается относительно постоянной. При этом высокий уровень GGH ассоциирован с клеточной резистентностью к метотрексату [28].

### Экскреция метотрексата

Значительная часть молекул метотрексата выводится почками за счет клубочковой фильтрации при участии транспортера органических анионов-3 (OAT3) [29], а также подвергается канальцевой секреции и реабсорбции. Роль клубочковой фильтрации в метаболизме метотрексата существенна: при почечной недостаточности клиренс метотрексата может снижаться с 84,6 до 2,8 мл/мин/м<sup>2</sup>. Часть молекул метотрексата (от 10 до 30%) экскретируется в желчь и реабсорбируется в кишечнике в процессе энтерогепатической рециркуляции [23].

Процесс выведения молекул метотрексата обеспечивается белками — переносчиками клеток почечных канальцев, печени и энтероцитов: его интенсивность зависит от функционирования этих белков.

Наличие мутаций в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата, ответственные за его всасывание, распределение и выведение из организма, и изменение функций этих белков напрямую сказываются на проявлении эффектов препарата, что может выражаться в изменении как его эффективности, так и безопасности. В связи с этим фармакогенетические исследования весьма перспективны для прогнозирования ответа на терапию метотрексатом.

### Цитотоксическое и противовоспалительное действие метотрексата при псориазе

Многие годы считалось, что основой действия метотрексата при псориазе является его цитотоксический и антифолатный эффект. Однако результаты недавних исследований позволили установить, что основное действие метотрексата осуществляется за счет его активного метаболита — полиглутаматной формы, а расширение знаний о полиглутаматной форме метотрексата дало возможность выявить новые механизмы действия препарата.

Полиглутаматная форма метотрексата ингибирует ряд ключевых ферментов, задействованных во внутриклеточном метаболизме фолатов:

- дигидрофолатредуктазу (DHFR), которая является коферментом, играет роль переносчика одноуглеродных групп во многих ферментативных реакциях и необходима для восстановления дигидрофолиевой кислоты до тетрагидрофолиевой кислоты;
- метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), метаболизирующую гомоцистеин в метионин, который необходим в организме для реакций трансметилирования, включая метилирование ДНК и белков;
- тимидилатсинтетазу (TYMS), участвующую в биосинтезе пиримидинов, а также аминоксазол-карбоксамил-рибонуклеозид-трансформилазу (AICAR-трансформилазы), участвующую в биосинтезе пуринов.

Таким образом реализуется цитостатическое действие метотрексата: нарушается синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов (предшественников ДНК и РНК), необходимых для клеточной пролиферации [30]. Метотрексат истощает внутриклеточные запасы активированного фолата, тем самым нарушая репликацию клеток, что приводит к уменьшению пролиферации клеток эпидермиса.

Метотрексат оказывает действие только в S-фазе клеточного цикла, что определяет его активность в отношении тканей с высокой скоростью пролиферации клеток. Этот антипролиферативный эффект метотрексата применяется при лечении онкологических заболеваний высокими дозами препарата. Кроме того, установлено, что цитотоксическому действию метотрексата подвержены и клеточные линии макрофагов и лимфоидных клеток. Так, было доказано, что низкие дозы метотрексата снижают пролиферацию Т-лимфоцитов [31]. В частности, L. Genestier et al. доказали, что метотрексат ингибирует антиген-опосредованную пролиферацию Т-клеток за счет индукции апоптоза [32]. 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 метотрексатом, позволяет предположить иные механизмы действия препарата [33].

Одним из ферментов — мишеней активного метаболита метотрексата является AICAR-трансформилаза. Ингибирование этого фермента приводит к реализации недавно описанного механизма действия метотрексата — противовоспалительного. Ингибирование AICAR-трансформилазы приводит не только к нарушению синтеза пуринов и метилирования ДНК, но и к увеличению содержания в клетке аминоксазол-карбоксамил-рибонуклеозида, что ведет к росту внутри- и внеклеточного количества аденозина, обладающего выраженным эндogenous противовоспалительным действием [34].

Аденозин высвобождается в межклеточное пространство и уменьшает оксидативный взрыв нейтрофилов

и моноцитов, снижает хемотаксис лейкоцитов и подавляет секрецию медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ ) и активность моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов [15].

Кроме того, аденозин снижает экспрессию молекул адгезии, а именно L-селектина, V2-интегрина и CD11b, тем самым уменьшая хемотаксис и адгезию полиморфно-ядерных лейкоцитов. Рецепторы аденозина были обнаружены в клетках эндотелия, которые могут считаться одними из мишеней действия аденозина.

Интересно отметить, что кофеин является неселективным антагонистом аденозиновых рецепторов, и на крысиных моделях было доказано, что кофеин снижает эффект метотрексата [35]. G. Neshet et al. подтвердили гипотезу и выявили аналогичную закономерность у пациентов, принимающих метотрексат [36]. Однако этот вопрос все еще остается спорным, так как результаты других исследований не подтвердили влияние кофеина на эффективность и безопасность терапии метотрексатом [37].

Механизм противовоспалительного действия метотрексата является более комплексным и не ограничивается аденозин-опосредованным эффектом. Установлено, что метотрексат также подавляет иммунные реакции, обусловленные активацией c5a-компонента системы комплемента и лейкотриен-V4-опосредованное интраэпидермальное накопление нейтрофильных гранулоцитов [38]. J. Meerhansan et al. в недавнем исследовании установили, что метотрексат способен существенно снижать уровень ИЛ-22-цитокина, способствующего пролиферации кератиноцитов и поддержанию воспалительных процессов в дерме при псориазе [39]. Еще одним недавно описанным механизмом действия метотрексата при псориазе является подавление рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR)-активируемых лигандами ядерных транскрипционных факторов из семейства гормональных рецепторов, вовлеченных в патогенез воспалительных реакций при псориазе: метотрексат снижает уровень мРНК активированного рецептора PPAR $\beta$ / $\delta$  [40].

Выявлено, что метотрексат оказывает влияние на несколько сигнальных путей, регулирующих экспрессию генов при участии транскрипционных факторов. В работах, выполненных на мышиных моделях, а также в исследованиях, проведенных с участием пациентов с ревматоидным артритом, было установлено, что метотрексат снижает уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , молекул адгезии (E-селектина и VCAM-1) [41].

Согласно данным новейших исследований [42], метотрексат является блокатором Jak-STAT-сигнального пути, опосредующего активацию иммунокомпетентных клеток и передачу сигнала от целого ряда провоспалительных цитокинов и интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-2, ИФН $\gamma$ , ИЛ-12, играющих существенную роль в патогенезе псориаза.

Кроме того, так как предполагается, что, несмотря на то что JAK-STAT-сигнальный путь не вовлечен в реализацию действия провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ / $\beta$ , ИЛ-17 и некоторых других), играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе псориаза, их регуляция и биологические эффекты [43] могут напрямую или опосредованно быть связаны с JAK-STAT-путем как на молекулярном, так и на клеточном уровнях. Доказано, что метотрексат подавляет фосфорилирование JAK1, JAK2, STAT1 и STAT5 [42]. Также установлено, что низкие дозы метотрексата сни-

жают уровень фосфорилированной формы STAT5. Важно отметить, что ингибирующий эффект метотрексата на JAK-STAT-сигнальный путь не обусловлен его влиянием на метаболизм фолатов: даже в присутствии фолиевой кислоты подавление фосфорилирования STAT5 не было обратимым. Предполагается, что метотрексат оказывает ингибирующее действие только на патологическую гиперактивацию JAK-STAT-сигнального пути при аутоиммунных воспалительных процессах [42, 44] и не влияет на физиологическое функционирование пути в отсутствие патологии.

Одним из возможных механизмов действия метотрексата является его влияние на окислительно-восстановительные процессы [45]: было установлено, что низкие дозы метотрексата могут индуцировать апоптоз Т-клеток за счет высвобождения активных форм кислорода и активации Jun-амино-терминальной киназы (JNK-киназы), которые играют роль не только в гибели клеток, но и в процессах выработки цитокинов и клеточной пролиферации [45]. В исследованиях *in vitro* на Т-клеточных линиях Jurkat [46] был выявлен метотрексат-индуцированный апоптоз, который обусловлен увеличенной продукцией активных форм кислорода.

Исследования, проведенные на человеческих клеточных линиях, показали, что метотрексат стимулирует продукцию активных форм кислорода, что приводит к активации митоген-активированной протеинкиназы (MAP-киназы), JNK-киназы и JNK-опосредованной индукции белка p53, ингибирующего активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, играющего существенную роль в развитии и поддержании аутоиммунного воспаления и пролиферации клеток. Метотрексат-индуцированная активация JNK-киназ приводит к увеличению экспрессии генов белков апоптоза, регулирующих аутовоспалительные процессы [46].

Несмотря на то что точные механизмы влияния метотрексата на внутриклеточные сигнальные пути до конца не изучены, такое действие препарата может стать ключом к пониманию противовоспалительного действия низких доз метотрексата при лечении псориаза.

### Нежелательные лекарственные реакции при терапии метотрексатом

Метотрексат зарекомендовал себя как высокоэффективное лекарственное средство, однако у половины пациентов на фоне лечения возникают НЛР: в среднем 28,3% пациентов отмечают развитие НЛР [47]; у 10–30% пациентов токсическое действие метотрексата приводит к необходимости отмены препарата [48]. В исследовании A. Levin et al. было установлено, что 75% пациентов с псориазом вынуждены прекратить терапию в течение 143 дней лечения вследствие возникновения НЛР [49]. Именно токсическое действие препарата, а не недостаточная его эффективность у большинства пациентов является основным фактором, ограничивающим его применение.

В основе патогенеза большинства НЛР метотрексата лежит его цитотоксическое влияние на быстрообновляющиеся клетки организма, в первую очередь клетки костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта и гепатоциты. Однако более глубокое изучение молекулярного механизма действия метотрексата и его новых свойств, в частности его противовоспалительной активности, позволило объяснить патогенез ряда НЛР этого препарата.

### Токсичность метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее частыми НЛР метотрексата являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: у 18,2% пациентов отмечаются тошнота и рвота; у 11,1% обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки полости рта и другие мукозиты (гингивиты, язвенные стоматиты, энтериты); у 7,5% отмечают возникновение абдоминальных болей; у 6,6% пациентов — функциональных расстройств кишечника [47]. НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта значительно сказываются на качестве жизни пациентов, что в 13–28% случаев приводит к вынужденному прерыванию лечения [51].

Основной механизм развития НЛР при терапии метотрексатом — угнетение метаболизма фолатов в тканях с высокой пролиферацией клеток, имеющих высокую потребность в пуринах, тимидине и метионине. Поскольку эпителий желудочно-кишечного тракта характеризуется высокой скоростью обновления клеточной популяции, дефицит фолатов является основным механизмом в развитии этой группы НЛР [52].

Однако тот факт, что парентеральное назначение метотрексата существенно снижает риск НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта, позволяет предположить наличие других механизмов, определяющих токсичность препарата. Существует гипотеза о влиянии высокого уровня гомоцистеина в плазме на возникновение этой группы НЛР [50].

На частоту развития НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта могут влиять генетические особенности пациента, а именно наличие полиморфизмов в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата. Согласно данным фармакогенетических исследований, у пациентов, которые имеют мутации в генах, кодирующих белки SLC19A1 и SLC01B1 (*SLC19A1 rs7499 GG/GA + SLC19A1 rs1051266 GG/GA + SLC19A1 rs2838956 AA/GA + SLC01B1 rs4149056 TT/CT*), риск возникновения НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта возрастает в 9,5 раза по сравнению с пациентами, не являющимися носителями этих полиморфизмов [53].

### Гепатотоксическое действие метотрексата

Гепатотоксичность метотрексата — одна из самых значимых НЛР препарата [54]. Гепатотоксическое действие метотрексата проявляется в основном двумя группами НЛР: повышением уровня печеночных ферментов и развитием структурных изменений печени (гепатозом, фиброзом, циррозом) [55].

Повышение уровня печеночных ферментов наблюдается в среднем у 10% всех пациентов, принимающих метотрексат [47]. Ранее были опубликованы работы, определявшие риск развития фиброза печени у 25–50% пациентов, однако, согласно данным современных исследований, частота встречаемости таких структурных изменений на фоне приема метотрексата составляет от 0 до 4% [56, 57]. Фиброз печени развивается, как правило, при длительном приеме метотрексата: такие структурные изменения печени наблюдаются у 25% пациентов, принимающих метотрексат более 5 лет [56].

Механизм гепатотоксического действия метотрексата был изучен в работах многих исследователей.

При исследовании биоптатов печени у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию мето-

трексатом, были обнаружены накопление в клетках полиглутаматных форм метотрексата и дефицит фолатов, что может свидетельствовать о том, что гепатотоксичность метотрексата ассоциирована с истощением фолатов за счет действия полиглутаматных форм препарата [25].

Считается, что синтез полиаминов, накопление аденозина и дезоксиаденозина, нарушение метаболизма гомоцистеина и пуринов также играют роль в формировании гепатотоксического действия метотрексата [52].

Поскольку наиболее вероятными причинами повышения уровней ферментов печени являются накопление в клетках печени полиглутаматных форм препарата и дефицит фолатов, назначение фолиевой в течение 24–48 ч после приема препарата в дозировке не менее 5 мг в неделю снижает риск этих НЛР [55].

Согласно результатам исследований на мышинных моделях, причина метотрексат-индуцированного фиброза печени — стимуляция синтеза коллагена под влиянием накопления аденозина: аденозин связывает аденозиновые A2-рецепторы на жирозапасающих звездчатых клетках печени (клетках Ито), которые потенциально фиброгенны и стимулируют выработку коллагена [58]. В этом исследовании указывалось, что у мышей с дефектом аденозиновых A2-рецепторов не развивались структурные изменения печени [58]. Интересно отметить, что алкоголь вызывает фиброз печени по аналогичному аденозин-опосредованному механизму.

Стеатоз развивается в результате нарушения метаболизма гомоцистеина (синтеза метионина из гомоцистеина): его избыток запускает процесс накопления липидов клетками печени посредством нарушения функции эндоплазматического ретикулума («стресс» эндоплазматического ретикулума), а также оказывает активирующее влияние на жирозапасающие звездчатые клетки печени и провоспалительные цитокины [59].

Метотрексат запускает процесс перекисного окисления липидов, что приводит к синтезу активных форм кислорода и повреждению клеток печени: в исследовании на крысиных моделях было показано, что в клетках печени активируется перекисное окисление липидов и снижается уровень антиоксидантных ферментов [60].

Для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной гепатотоксичности необходимо принимать во внимание возможные факторы риска таких НЛР.

Имеются сообщения о том, что поражения печени на фоне лечения метотрексатом чаще наблюдаются у больных псориазом, чем у пациентов с ревматоидным артритом [61].

Риск развития неалкогольного жирового гепатоза выше у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и гиперлипидемией, и, соответственно, у этих пациентов выше риск гепатотоксичности метотрексата. Кроме того, важно понимать, что неалкогольный жировой гепатоз является частой коморбидностью псориаза и применение метотрексата может усугубить его течение или спровоцировать его начало у пациентов, изначально предрасположенных к заболеванию [62].

Другие факторы риска повышенной гепатотоксичности метотрексата — стойкое повышение уровня аминотрансфераз, употребление алкоголя, хронические заболевания печени (в частности, гепатиты В и С), прием гепатотоксических препаратов или воздействие на организм гепатотоксичных веществ в анамнезе, наследственная предрасположенность к генетически детерминированным заболеваниям печени (например, болезнь Вильсона–Коновалова), дефицит альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз [55].

Были выявлены фармакогенетические предикторы высокого риска гепатотоксичности. При наличии у пациента полиморфизма rs34743033 в гене, кодирующем тимидилатсинтазу (фермент фолатного цикла, один из терапевтических мишеней метотрексата), риск гепатотоксичности метотрексата возрастает в 15 раз [63]. Повышенный риск гепатотоксичности также отмечался чаще у носителей аллеля 80A гена, кодирующего белок SLC19A1 [63].

### Мониторирование состояния печени при терапии метотрексатом

Для прогнозирования гепатотоксичности метотрексата перед началом терапии необходимы проведение общего анализа крови, определение уровня печеночных ферментов, серологические исследования для выявления биомаркеров гепатитов В и С, а также исключения других факторов риска повышенной гепатотоксичности, в том числе генетических. Поскольку препарат выводится почками и нарушение их функции может повысить риск гепатотоксичности, необходимо оценить уровни креатинина и мочевины. Пациенты с хроническими заболеваниями печени, гиперлипидемией, сахарным диабетом, ожирением, принимавшие гепатотоксичные препараты, злоупотребляющие алкоголем, наиболее подвержены гепатотоксическому действию метотрексата, и их состояние требует более тщательного мониторинга [48].

В первые годы применения метотрексата в дерматологической практике с целью мониторинга НЛР со стороны печени перед назначением препарата пациентам проводили биопсию печени. В 1988 г. после одобрения применения метотрексата для лечения ревматоидного артрита Американским институтом ревматологии было рекомендовано отказаться от такого метода контроля безопасности метотрексата. Эти рекомендации были применены и при лечении пациентов с псориазом. Кроме того, многолетние наблюдения за больными, принимающими метотрексат длительно (более 20 лет), позволили исключить необходимость биопсии печени как скринингового метода для контроля безопасности терапии [64].

В настоящее время на первых этапах терапии считается достаточным регулярный контроль уровня аминотрансфераз в качестве раннего и надежного маркера поражения печени. В случае наличия факторов риска гепатотоксичности или отклонений в результатах биохимических показателей функций печени рекомендуется проведение дополнительных специфических исследований, позволяющих оценить состояние печени. К ним относятся серологические функциональные тесты и эластографические исследования. Серологические тесты базируются на определении риска фиброза на основании общих и специфических биохимических показателей, таких как уровень аминотрансфераз, альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипротеина А1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы и другие лабораторные показатели (количество тромбоцитов), а также индивидуальных данных пациента (возраст, вес, пол и др.) [1, 65]. Некоторые мировые дерматологические сообщества предлагают использовать в качестве маркера фиброза печени аминотерминальный пептид проколлагена III типа [67]. Считается, что прогностические показатели таких тестов сравнимы с биопсией печени [68].

В случае существенных отклонений уровней аминотрансфераз и высокого риска фиброза печени по данным

неинвазивных методов диагностики повреждений печени рассматривается вопрос о проведении более точных исследований для оценки эластичности печени, в частности контролируемой импульсной УЗ-контролируемой эластографии [65] или эластографии под МРТ-контролем (для пациентов с индексом массы тела > 40 кг/м<sup>2</sup>).

Также проведение этих тестов и исследований рекомендуется при достижении кумулятивной дозы препарата 3,5–4,0 г, поскольку риск гепатотоксичности возрастает у пациентов, получающих длительную терапию метотрексатом. При этом для пациентов, имеющих факторы риска гепатотоксичности, некоторые мировые сообщества [66, 68] рекомендуют проводить эти исследования при достижении кумулятивной дозы в 1,0–1,5 г.

Только при невозможности исключить поражения печени по результатам этих неинвазивных исследований рекомендуется решить вопрос о проведении биопсии печени. Важно отметить, что это решение принимается лишь после консультации гастроэнтеролога или гепатолога для исключения рисков самой процедуры [66].

Подобный подход и доступность неинвазивных методов диагностики риска фиброза печени позволяют существенно сократить риски, обусловленные частым проведением биопсий в качестве скринингового метода исследования [65].

Рекомендуется определять уровни трансаминаз 1 раз в неделю в течение первого месяца применения метотрексата и каждые две недели — в течение второго и третьего. После четвертого месяца терапии в случае отсутствия НЛР частоту проведения анализов крови можно снизить до 1 раза в 2–3 месяца [1]. Важно отметить, что при отсутствии отрицательной динамики со стороны биохимических показателей функции печени дополнительные специфические исследования для выявления фиброза печени показаны не чаще одного раза в год, поскольку фиброз печени представляет собой длительно формирующийся процесс [65].

### Гематологические нарушения при терапии метотрексатом

У некоторых пациентов возникают гематологические нарушения, такие как миелосупрессия, проявляющаяся в виде макроцитарной анемии, лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении, гипогаммаглобулинемии и панцитопении. Частота развития лейкопении составляет в среднем 3,4% [47]. У 2% пациентов лейкопения становится причиной отмены препарата. Ретроспективное исследование 157 пациентов с псориазом, получавших метотрексат в дозе 15 мг в неделю, наблюдение за которыми было проведено, показало, что гематологические НЛР выявлялись в 10–20% случаев [69]. Установлено, что в основе механизма метотрексат-индуцированной тромбоцитопении лежит высвобождение свободных радикалов кислорода, активирующих с-Jun-NH2-концевые протеинкиназы (JNK), которые задействованы в инициации апоптоза тромбоцитов [70].

Особенную осторожность врачу следует проявлять в отношении пациентов, имеющих факторы риска гематологической токсичности метотрексата: людей пожилого возраста, с почечной недостаточностью, гипогаммаглобулинемией, нарушающих режим приема препарата или фолиевой кислоты, употребляющих алкоголь. У пациентов, имеющих факторы риска, при применении низких доз метотрексата (7,5 мг в неделю) были описаны

случаи панцитопении и тромбоцитопении даже после единичной инъекции [71].

### **Мониторирование состояния системы кроветворения при терапии метотрексатом**

Пациентам без факторов риска рекомендуется мониторинг показателей крови 1 раз в неделю в течение первого месяца применения метотрексата и каждые две недели — в течение второго и третьего месяцев. После четвертого месяца терапии в случае отсутствия НЛР частоту проведения анализов крови возможно снизить до 1 раза в 2–3 месяца [1]. Следует учитывать, что спустя 4–6 нед после увеличения дозировки метотрексата возрастает риск гематологических НЛР, и в этот период необходимо тщательно отслеживать состояние пациента.

Поскольку нарушение функционирования почек является одним из самых серьезных факторов, предрасполагающих к развитию НЛР, рекомендуется определять скорость клубочковой фильтрации у пациентов пожилого возраста и с пониженной массой тела, даже если показатели креатинина и азота мочевины в крови нормальные. В случае если у пациента имеется нарушение функционирования почек, каждому последующему приему метотрексата и увеличению его дозировки должно предшествовать получение результатов анализов, не выявляющих отрицательной динамики.

### **Токсическое действие метотрексата на дыхательную систему**

У пациентов, принимающих метотрексат, повышается риск развития интерстициальной пневмонии, пневмоцистной пневмонии и фиброза легких [55]. У 6,6% (0,2–17) пациентов выявляются синуситы, у 6,4% (2,2–7,5) наблюдается кашель, у 0,8% (0–3,9) развивается пневмония [47]. Проявления легочной токсичности наблюдались при лечении пациентов как низкими, так и высокими дозами препарата, что свидетельствует о том, что механизм развития токсического действия не обусловлен влиянием метотрексата только на обмен фолатов [72].

Предполагаемыми и изучаемыми механизмами легочной токсичности метотрексата являются реакции гиперчувствительности, прямое цитотоксическое влияние метотрексата на легочную ткань, активация каскада реакций митоген-активируемых протеинкиназ (MAP-киназ), иммуносупрессия, а также нарушение экспрессии цитокинов, вызывающее воспалительный ответ в ткани легких и разрушение легочной ткани [73]. Бронхоальвеолярный лаваж и гистологическое исследование легочной ткани подтверждают, что в основе патогенеза поражения легких лежит реакция гиперчувствительности [74]. Повреждение эпителия альвеоцитов и проявления фиброза позволяют предположить прямой цитотоксический механизм влияния метотрексата [75].

### **Нефротоксическое действие метотрексата**

Токсическое влияние метотрексата на функцию почек является частой НЛР при применении препарата в высоких дозах, однако в редких случаях метотрексат способен

вызывать поражение почек, приводящее к почечной недостаточности, даже при использовании в низких дозах.

Предполагаются различные механизмы нефротоксичности низких доз метотрексата. Установлено, что метотрексат может вызывать отек и некроз клеток почечных канальцев, обуславливая необратимое повреждение ткани почки [76]. Препарат выводится преимущественно почками, и метотрексат, и его основной метаболит 17-гидроксиметотрексат, являясь относительно нерастворимыми в кислой среде мочи, могут оказывать прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев или преципитировать в просвете почечных канальцев, вызывая внутриканальцевую обструкцию. Эти процессы приводят к уменьшению скорости клубочковой фильтрации. Стоит отметить, что поражение почек по такому механизму более характерно для терапии высокими дозами метотрексата, однако подобный механизм был описан и при длительной терапии низкими дозами препарата [77].

Метотрексат вызывает поражение клеток почечных клубочков и почечных канальцев за счет повышения оксидативного стресса, роль которого выявлена в патогенезе хронической болезни почек. Этот механизм токсического действия метотрексата предположен в исследовании на крысиной модели: при длительном применении низких доз метотрексата было выявлено повышение маркеров оксидативного стресса — 4-гидроксиноненаля и малонового альдегида [78].

Еще одним предполагаемым механизмом метотрексат-индуцированной нефротоксичности является снижение скорости кровотока в тканях почек и, как следствие, нарушение функции выведения воды и солей почками за счет повышения концентрации аденозина в плазме крови и межклеточной жидкости и последующей активации A1-аденозиновых рецепторов [79].

### **Влияние метотрексата на иммунный ответ организма**

Метотрексат влияет на иммунный ответ организма и повышает риск развития оппортунистических инфекций. Развитие тяжело протекающих инфекционных заболеваний наблюдается в среднем у 1,5% пациентов, пневмонии — у 0,8% [47]. При лечении метотрексатом были описаны случаи пневмоцистной пневмонии, атипичного актиномикоза, аспергиллеза, криптококкоза, листериозного менингита и герпес-вирусных инфекций, реактивации туберкулеза, обострения хронического гепатита, и некоторые исследователи предполагают, что развитие этих НЛР ассоциировано с приемом метотрексата [80].

Установлено, что еженедельный прием низких доз метотрексата способен оказывать влияние на активность Т-клеток [32], однако существует предположение, что повышенный риск возникновения инфекционных заболеваний может быть вызван дисбалансом иммунной системы вследствие хронического воспаления, обусловленного основным заболеванием, или наличием сопутствующих патологий и коморбидностей псориаза.

### **Токсическое влияние метотрексата на репродуктивную систему**

Применение метотрексата запрещено у беременных женщин, а также у женщин, планирующих бе-

ременность, и их партнеров ввиду тератогенности препарата.

Пороки развития плода наблюдались при приеме метотрексата на всех гестационных сроках, однако наиболее выраженный тератогенный эффект метотрексат имеет при применении в течение первых 6–8 нед беременности [81]. Установлено, что для предотвращения риска тератогенности беременность необходимо отложить, как минимум, на один овуляторный цикл после применения метотрексата женщиной [66]. Считается, что беременность необходимо отложить, как минимум, на три месяца после применения метотрексата мужчиной. Такой срок обусловлен длительностью среднего цикла сперматогенеза, который составляет 74 дня [65].

Применение метотрексата запрещено также у кормящих женщин, поскольку этот препарат обнаруживается в грудном молоке и может вызвать НЛР у ребенка.

В литературе также описана олигоспермия — негативное влияние метотрексата на сперматогенез [82].

### **Влияние метотрексата на развитие злокачественных новообразований**

Применение метотрексата является фактором риска развития плоскоклеточного рака кожи [83]. Установлено, что длительная терапия метотрексатом ассоциирована с развитием Эпштейн–Барр-вирус-ассоциированных лимфолифферативных заболеваний, которые спонтанно регрессируют после отмены метотрексата [84]. Кроме того, по результатам исследования степени повышения риска возникновения злокачественных новообразований установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию метотрексатом, вероятность онкологических заболеваний повышается на 50% по сравнению с общей популяцией, при этом риск возникновения неходжкинских лимфом возрастает пятикратно, а меланомы и рака легких — троекратно.

### **Токсическое действие метотрексата на кожу**

У пациентов, принимающих метотрексат, описаны НЛР в виде мукозитов, изъязвления псориазических высыпаний, гиперпигментации, алопеции, токсического эпидермального некролиза, нодулеза и развития анафилактических реакций [85].

Одним из НЛР препарата со стороны кожи является метотрексат-индуцированный нодулез. Предполагается, что в основе механизма формирования этих гигантских клеток лежит влияние метотрексата на увеличение синтеза аденозина и его взаимодействия с А1-аденозиновыми рецепторами: нодулез оказался обратимым при применении антагонистов А1-аденозиновых рецепторов [86]. При терапии метотрексатом было подтверждено и изучено на моделях *in vitro* формирование подкожных узелков — скоплений многоядерных гигантских клеток, в составе которых обнаруживаются преимущественно мононуклеары (лимфоциты, плазмциты, макрофаги) [87].

Причиной метотрексат-индуцированной алопеции предположительно является дефицит фолатов, при использовании низких дозировок метотрексата возникающий редко и разрешающийся самостоятельно спустя несколько месяцев после прекращения терапии.

### **Нейротоксичность метотрексата**

В начале терапии метотрексатом у некоторых пациентов наблюдаются головные боли, головокружение, слабость и эмоциональная лабильность [88].

Одним из предполагаемых механизмов метотрексат-индуцированной нейротоксичности является влияние повышенного высвобождения аденозина и его накопления в центральной нервной системе (ЦНС). Роль аденозина в качестве нейротрансмиттера и нейромодулятора в ЦНС подтверждена экспериментально: его повышенное накопление ассоциировано с возникновением головных болей, тошноты и сонливости. Аденозин обладает ингибирующим действием в ЦНС: связываясь с аденозиновыми А1-рецепторами в периферикальной области гипоталамуса, аденозин может регулировать процессы пробуждения и засыпания, что может объяснять слабость и сонливость, которую некоторые пациенты испытывают после приема метотрексата [89]. У детей, получавших высокие дозы метотрексата, его нейротоксическое действие проявлялось в выраженной сонливости и коматозном состоянии, которые были обратимы при терапии теофиллином — неселективным антагонистом аденозиновых рецепторов. Такие исследования подтверждают аденозиновый механизм метотрексат-индуцированной нейротоксичности [90].

Нейротоксическое действие метотрексата также может быть обусловлено эксайтотоксической гибелью нейронов, которую способны вызывать метаболиты гомоцистеина: гомоцистеиновая и цистеинсульфовые кислоты [91]. Еще одним возможным механизмом может быть нарушение метаболизма биоптерина, приводящее к снижению синтеза моноаминовых нейромедиаторов [92].

### **Токсическое влияние метотрексата на костную систему**

В редких случаях прием низких доз метотрексата вызывает остеопатию — боли в костях, переломы длинных трубчатых костей, остеопороз. Синдром метотрексат-индуцированной остеопатии впервые был описан как стресс-перелом костей нижних конечностей, диффузная боль в костях и остеопороз у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших длительную терапию низкими дозами метотрексата. В настоящее время описано несколько случаев метотрексат-индуцированных остеопатий у пациентов с ревматоидным артритом и псориазом, однако токсичность метотрексата на костную систему — минеральную плотность костей и активность остеобластов — не была доказана в более масштабных исследованиях [93]. В исследовании на крысиных моделях было установлено, что длительный прием низких доз метотрексата вызывает выраженную остеопению за счет снижения активности остеобластов и повышения активности остеокластов [94].

### **Настороженность в отношении токсичности препарата**

Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях применение даже единичной дозы метотрексата может привести к серьезным и комплексным НЛР. Так, был описан случай развития у пациента 48 лет тяжелой

панцитопении и нефропатии после единичной инъекции препарата в дозе 15 мг [95].

Риск фатальных НЛР при терапии метотрексатом велик: смертность, ассоциированная с приемом препарата, составляет 1,2 на 100 тыс. пациентов в год [96].

Токсические действия метотрексата на систему кровообращения, дыхательную систему и печень наиболее жизнеугрожающи. Комитет по безопасности лекарственных препаратов Великобритании проанализировал 164 смерти пациентов, предположительно ассоциированные с приемом метотрексата. Из них 41% смертей был ассоциирован с миелосупрессией, 18% — с токсичностью со стороны дыхательной системы и 3% — с поражением печени на фоне приема метотрексата [97]. Таким образом, необходимы тщательное выявление факторов риска повышенной токсичности метотрексата и комплексное мониторирование состояния пациента в отношении этих групп НЛР.

Гепатологические и гематологические НЛР метотрексата могут манифестировать в виде слабости, тошноты, стоматитов, обмороков у пациентов. Следует внимательно относиться к подобным симптомам, развивающимся во время терапии метотрексатом.

Тщательное мониторирование состояния пациента позволит снизить риск развития НЛР.

### Противопоказания к применению метотрексата

Основанием для противопоказаний назначения метотрексата, как правило, является его органотоксичность. Применение метотрексата запрещено пациентам с выраженной лейкопенией, анемией или тромбоцитопенией, беременным и кормящим женщинам, пациентам с алкоголизмом, иммунодефицитными состояниями, а также с непереносимостью метотрексата.

С осторожностью необходимо назначать препарат пациентам с гепатитами, циррозом печени и другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением функции печени, ввиду его потенциального гепатотоксического действия. У таких пациентов необходимо осуществлять тщательное мониторирование показателей печени.

Несмотря на отсутствие однозначных данных относительно полного или частичного запрета на употребление алкоголя в период терапии метотрексатом, алкоголизм в анамнезе и алкоголь-индуцированные заболевания печени являются относительными противопоказаниями к назначению препарата. Применение метотрексата может быть ограничено приемом других препаратов, имеющих токсическое влияние на печень. К ним относятся: нестероидные противовоспалительные препараты (салицилаты, напроксен, ибупрофен, индометацин, фенилбутазон), некоторые антибиотики (триметроприм, сульфаметоксазол, сульфониламиды, пенициллин, миноциклин, ципрофлоксацин), а также барбитураты, колхицин, дипиридамола, этанол, фенитоин, сульфонилмочевина, фуросемид и тиазидные диуретики [98].

Поскольку препарат выводится преимущественно почками (около 85%), метотрексат следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции почек. При нарушении почечной экскреции метотрексата концентрация препарата в плазме крови повышается и, соответственно, возрастает риск проявления его токсического действия.

В связи с этим применение метотрексата может быть опасно у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин [99].

Пристальное внимание следует уделять состоянию пациентов с иммуносупрессией и хроническими инфекциями, склонными к обострению в результате иммуносупрессивного действия метотрексата. При обострении инфекционного процесса необходимо временно отменить препарат.

Ограничениями к применению метотрексата также являются ожирение (индекс массы тела > 30), сахарный диабет, недавно проведенная вакцинация (особенно с использованием живых вакцин).

Перед назначением метотрексата необходимо оценить, способен ли пациент выполнять все предписания ответственно, поскольку успешность терапии и безопасность пациента во многом зависят от тщательного подбора режима дозирования и длительности терапии, а также от регулярного обследования для выявления потенциально возможных НЛР. В последние годы многие дерматологические сообщества обращают внимание на проблему неправильного дозирования метотрексата ввиду невнимательности пациента и приема препарата не еженедельно, а ежедневно [100].

Зачастую потенциальный положительный эффект терапии может превышать возможные риски для пациента, имеющего заболевания или состояния, ограничивающие применение метотрексата. Терапевтические решения должны приниматься врачом индивидуально относительно каждого пациента на основании оценки соотношения риска и пользы.

### Терапевтические подходы к уменьшению риска нежелательных лекарственных реакций метотрексата

Для снижения риска метотрексат-индуцированной токсичности, обусловленной дефицитом фолатов, рекомендовано применение 5–10 мг фолиевой кислоты ежедневно в течение 24–48 ч после инъекции метотрексата [1]. Современные клинические рекомендации мировых сообществ сходятся во мнении относительно того, что пациенты, принимающие более высокие дозы метотрексата, должны получать более высокие дозы фолиевой кислоты, однако в настоящее время недостаточно доказательств для определения оптимальной дозы фолиевой кислоты для каждого пациента индивидуально.

Установлено, что при парентеральном приеме метотрексата снижается выраженность его токсического действия. Считается, что применение метотрексата в вечерние часы перед сном лучше переносится пациентами. Кроме того, некоторые исследователи отмечали лучшую переносимость метотрексата при приеме препарата в течение 36 ч (½ дозы каждые 12 ч) [66].

### Перспективные направления прогнозирования токсичности метотрексата: фармакогенетический подход

Прогнозирование токсического действия метотрексата является актуальной задачей. На ответ на терапию метотрексатом могут влиять режим дозирования препарата, комплаентность пациента, возраст, пол, индекс массы тела, этническая принадлежность пациента, тяжесть тече-

ния псориаза, наличие сопутствующих заболеваний, употребление алкоголя, курение, а также межлекарственные взаимодействия. Однако в последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в индивидуальной переносимости терапии псориаза метотрексатом [101]. Установлено, что около половины «неблагоприятных» ответов человеческого организма на лекарственное средство определяется генетическими особенностями пациентов.

Приблизиться к пониманию причин вариабельности ответа на терапию позволяет изучение индивидуальных особенностей фармакологического действия метотрексата у разных пациентов. В этом большие возможности предоставляет современная фармакогенетика — наука, изучающая влияние генетических факторов на фармакологический ответ на терапию [102]. Эти генетические факторы, как правило, представляют собой полиморфные участки генов, кодирующих белки, участвующие в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [103]. Ген считается полиморфным, если в популяции выявляется несколько его аллельных вариантов, носительство которых ассоциировано с изменением активности кодируемых им белков по сравнению с функционированием белков у носителей наиболее распространенными в популяции «нормальными» аллелями дикого типа [104]. Установлено, что наличие значимых полиморфизмов генов, кодирующих белки, участвующие в процессах фармакокинетики и фармакодинамики различных препаратов на 15–30%, определяют индивидуальные особенности ответа на фармакотерапию [105]. Фармакогенетические исследования выявляют ассоциации тех или иных полиморфизмов генов, вовлеченных в процессы транспорта и метаболизма препаратов, с вариабельностью ответов на терапию.

По данным современных исследований для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной токсичности также необходимо учитывать влияние генетических особенностей пациента, определяющих индивидуальную специфику фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Фармакогенетические исследования позволяют установить, каким образом индивидуальные особенности генотипа пациентов оказывают влияние на безопасность лечения метотрексатом.

Выявление полиморфизмов, влияющих на токсичность низких доз метотрексата, изучается в терапии пациентов с псориазом и ревматоидным артритом, при этом большее количество клинически значимых для безопасности терапии полиморфизмов изучено у пациентов с ревматоидным артритом. Выявленные ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих белки, вовлеченные в процесс фармакокинетики и фармакодинамики метотрексата, с безопасностью терапии ревматоидным артритом нельзя экстраполировать на пациентов с псориазом, несмотря на одинаковые дозировки препарата: результаты метаанализа безопасности терапии пациентов с псориазом и ревматоидным артритом показали, что даже при применении одинаковой дозировки метотрексата у пациентов с псориазом гепатотоксическое влияние препарата отмечается в 2,0–2,5 раза чаще. Выявленные ассоциации хоть и не позволяют применить те же закономерности для оптимизации безопасности терапии псориаза, но все же наводят на мысль о подобных взаимосвязях полиморфизмов с токсичностью терапии, требуя проведения подобных исследований на выборке пациентов

с псориазом. Выявление значимых полиморфизмов генов позволит использовать их в качестве биомаркеров — предикторов переносимости терапии метотрексатом и подойти к назначению терапии с точки зрения персонализированной медицины.

## Заключение

Высокая эффективность метотрексата и возможность долговременной терапии позволяют считать метотрексат одним из препаратов выбора при лечении тяжелых форм псориаза, однако его токсическое действие зачастую ограничивает его применение. Несмотря на то что, как правило, НЛР метотрексата не представляют серьезной угрозы здоровью пациентов и снижение дозы метотрексата приводит к их устранению, в некоторых случаях тяжелые проявления токсического действия препарата возникают непредсказуемо. Эти факты объясняют необходимость тщательного мониторинга состояния пациента и выявления потенциальных факторов риска токсичности препарата со стороны разных органов и функциональных систем. В настоящее время не существует единого алгоритма, способного предсказать индивидуальный ответ пациента на терапию, даже с учетом того, что установлен ряд факторов, способных влиять на безопасность терапии метотрексатом. Современные исследования указывают на значимую роль в индивидуальном ответе на лечение метотрексатом генетических особенностей пациента, а именно наличия полиморфизмов генов, кодирующих белки — переносчики метотрексата и определяющие индивидуальные особенности его фармакокинетики. Фармакогенетические исследования позволяют выявить клинически значимые генетические полиморфизмы, способные оказывать влияние на безопасность лечения метотрексатом, и прогнозировать ответ на терапию и тяжесть токсических явлений при лечении метотрексатом. В связи с этим выявление фармакогенетических предикторов токсичности метотрексата у больных псориазом позволит установить связь безопасности препарата с его фармакогенетическими особенностями и разработать клиничко-лабораторный подход к персонализированному выбору фармакотерапии псориаза, позволяющий прогнозировать ответ на терапию и тяжесть токсических явлений при лечении метотрексатом.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена в рамках подготовки диссертационной работы и не имела финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Д.А. Сычев — концепция обзора, разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; А.А. Кубанов — концепция обзора, разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; А.В. Асоскова — анализ литературы, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу и написание статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. [Russian society dermatovenerologists and cosmetologists. *Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections.* 5th ed., Rev. and add. Moscow. Business Express, 2016; 768 p. (In Russ.)]
2. Parisi R, Iskandar I, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modeling study. *BMJ.* 2020;1590. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>
3. Global report on psoriasis [WHO Library]. I. World Health Organization. 2016. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189\\_eng.pdf;sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;sequence=1) (accessed: 25.02.2021).
4. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij.] Available at: [http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866#doc\\_g](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866#doc_g) (accessed: 25.02.2021).
5. Lebwohl MA. Clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):59–S69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.031>
6. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2014. — №. 5. — С. 86–90. [Chikin VV, Znamenskaya LF, Mineeva AA. Pathogenic aspects of treatment of psoriatic patients. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014;5:86–90. (In Russ.)]
7. Edmudson W. Treatment of Psoriasis with Folic Acid Antagonists. *Arch Dermatol.* 1958;78(2):200. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1958.01560080060010>
8. Weinstein G. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol.* 1971;103(1):33–38. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.103.1.33>
9. Black R, O'Brien W, Van Scott E, et al. Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis. *J Am Med Assoc.* 1964;189(10). doi: <https://doi.org/1964.03070100037007>
10. Zachariae H, Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol.* 1987;67:270–273.
11. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 1983;63:165–167.
12. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during longterm methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Danish Medical Bulletin.* 1978;25:208–11.
13. Gottlieb A, Langley R, Strober B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649–657. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11015.x>
14. Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(5):553–563. doi: <https://doi.org/10.1586/1744666x.2015.1026894>
15. Shen S, O'Brien T, Yap LM, et al. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol.* 2012;53(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00839.x>
16. Menting S, Dekker P, Limpens J, et al. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):23–28. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2081>
17. Schiff M, Jaffe J, 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  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549–1551. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228>
18. Бакулев А.Л. Метотрексат: к вопросу об эффективности и безопасности применения препарата у больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2017. — № 1. — С. 38–45. [Bakulev AL. Methotrexate: Revisited efficiency and safety of drug administration in psoriasis patients. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;1:38–45 (In Russ.)]
19. Paxton JW. Protein binding of methotrexate in sera from normal human beings: effect of drug concentration, pH, temperature, and storage. *Journal of Pharmacological Methods.* 1981;5:203–213. doi: [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(81\)90088-7](https://doi.org/10.1016/0160-5402(81)90088-7)
20. Tracy T, Worster T, Bradley J, et al. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37(5):453–456. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb05713.x>
21. Yélamos O, Català A, Vilarraza E, et al. Acute Severe Methotrexate Toxicity in Patients with Psoriasis: A Case Series and Discussion. *Dermatology.* 2014;229(4):306–309. doi: <https://doi.org/10.1159/000366501>
22. Whetstone JR, Gifford AJ, Witt T, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3416–3422.
23. Inoue K, Yuasa H. Molecular Basis for Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):12–19. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119>
24. Ando Y, Shimada H, Matsumoto N, et al. Role of Methotrexate Polyglutamation and Reduced Folate Carrier 1 (RFC1) Gene Polymorphisms in Clinical Assessment Indexes. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(5):442–445. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-128>
25. Kremer J, 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(7):832–835. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780290703>
26. Hider S, Bruce I, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatology.* 2007;46(10):1520–1524. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem147>
27. Brown P, Pratt A, Isaacs J. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):731–742. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.175>
28. Murakami T, Mori N. Involvement of Multiple Transporters-mediated Transports in Mizoribine and Methotrexate Pharmacokinetics. *Pharmaceuticals.* 2012;5(8):802–836. doi: <https://doi.org/10.3390/ph5080802>
29. Van Wert A, Sweet D. Impaired Clearance of Methotrexate in Organic Anion Transporter 3 (Slc22a8) Knockout Mice: A Gender Specific Impact of Reduced Foliates. *Pharm Res.* 2007;25(2):453–462. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9407-0>
30. Chan E, Cronstein B. Methotrexate — how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(3):175–178. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.5>
31. 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 rheumatoid arthritis? *Biochem J.* 1999;342(1):143–152. doi: <https://doi.org/10.1042/bj3420143>
32. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, et al. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of

- activated peripheral T cells. *J Clin Invest.* 1998;102(2):322–328. doi: <https://doi.org/10.1172/jci2676>
33. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):622–628. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x>
  34. Montesinos MC, Desai A, Cronstein B. Suppression of inflammation by low-dose methotrexate is mediated by adenosine A2A receptor but not A3 receptor activation in thioglycolate-induced peritonitis. *Arthritis Res.* 2006;8(2):R53. doi: <https://doi.org/10.1186/ar1914>
  35. Montesinos M, Yap J, Desai A, Posadas I, et al. Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: Evidence that the antiinflammatory effects of methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):656–663. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<656::aid-anr23>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<656::aid-anr23>3.0.co;2-h)
  36. Neshet G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):571–572. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10766>
  37. Benito-Garcia E, Heller JE, Chibnik LB, et al. Dietary caffeine intake does not affect methotrexate efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1275–1281.
  38. Cronstein B, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993;92(6):2675–2682. doi: <https://doi.org/10.1172/jci116884>
  39. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, et al. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):501–504. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1335>
  40. El Eishi N, Hegazy R, AbouZeid O, Shaker O. Peroxisome Proliferator Receptor (PPAR)  $\beta/\delta$  in psoriatic patients before and after two conventional therapeutic modalities: methotrexate and PUVA. *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):691–695. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1422>
  41. Neurath MF, Hildner K, Becker C, et al. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): a mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(1):42–55. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00753.x>
  42. 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130078>
  43. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — Т. 57. — № 1. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immune-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2019;58. (In Russ.)]
  44. Thomas S, Fisher K, Brown S, Snowden J, Danson S, Zeidler M. Methotrexate Is a Suppressor of JAK/STAT Pathway Activation Which Inhibits JAK2V617F Induced Signalling. *Blood.* 2014;124(21):4577–4577. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.4577.4577>
  45. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res.* 2005;54(7):273–280. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-005-1355-8>
  46. Spurlock C, Gass H, Bryant C, et al. Methotrexate-mediated inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology.* 2014;54(1):178–187. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu279>
  47. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153740. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740>
  48. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(s2):1–70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x>
  49. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(7):848–853.
  50. Tsukada T, Nakano T, Miyata T, Sasaki S. Life-Threatening Gastrointestinal Mucosal Necrosis during Methotrexate Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Case Rep Gastroenterol.* 2013;7(3):470–475. doi: <https://doi.org/10.1159/000356817>
  51. Yazici Y. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):207–211. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.023408>
  52. Van Ede A, Laan R, Blom H, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: An update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;27(5):277–292. doi: [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(98\)80049-8](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(98)80049-8)
  53. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 Polymorphisms as Predictors of Methotrexate-Related Toxicity in Portuguese Rheumatoid Arthritis Patients. *Toxicol Sci.* 2014;142(1):196–209. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu162>
  54. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
  55. Conway R, Carey J. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol.* 2017;9(26):1092. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i26.1092>
  56. Themido R, Loureiro M, Pecegueiro M, et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatic patients submitted to long-term therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1992;72:361–364.
  57. Saporito F, Menter M. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):301–309. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(03\)00803-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(03)00803-x)
  58. Chan E, Montesinos M, Fernandez P, et al. Adenosine A2A receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis. *Br J Pharmacol.* 2006;148(8):1144–1155. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706812>
  59. Ortega-Alonso A, Andrade R. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis.* 2018;19(9):514–521. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12612>
  60. Vardi N, Parlakpınar H, Cetin A, Erdogan A, Cetin Ozturk I. Protective Effect of  $\beta$ -Carotene on Methotrexate-Induced Oxidative Liver Damage. *Toxicol Pathol.* 2010;38(4):592–597. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623310367806>
  61. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(5):273–275. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.55.5.273>
  62. Langman G, Hall P, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(12):1395–1401. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02644.x>
  63. Campalani E, Arenas M, Marinaki A, et al. Polymorphisms in Folate, Pyrimidine, and Purine Metabolism Are Associated with Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):1860–1867. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700808>
  64. Каневская М.З., Гурская С.В. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний // *Современная ревматология.* — 2013. — № 4. [Kanevskaja MZ, Gurskaja SV. Methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Sovremennaja revmatologija.* 2013;4 (In Russ.)]
  65. Menter A, Cordoro K.M, Davis D.M.R, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):574.
  66. Negrei C, Boda D. The Role of Methotrexate in Psoriatic Therapy in the Age of Biologic and Biosimilar Medication: Therapeutic Ben-

- efits versus Toxicology Emergencies. *An Interdisciplinary Approach to Psoriasis*. 2017. doi: <https://doi.org/10.5772/67793>
67. Chalmers R, Kirby B, Smith A, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):444–450. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06422.x>
  68. Thomas J, Aithal G. Monitoring Liver Function during Methotrexate Therapy for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):357–363. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200506060-00003>
  69. Dooren-Greebe R, Kuijpers A, Mulder J, et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994;130(2):204–210. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb02901.x>
  70. Paul M, Hemshekhar M, Thushara R, et al. Methotrexate Promotes Platelet Apoptosis via JNK-Mediated Mitochondrial Damage: Alleviation by N-Acetylcysteine and N-Acetylcysteine Amide. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127558. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127558>
  71. Singh A, Choudhary R, Chhabra N, et al. Pancytopenia Following Single Dose Methotrexate in Psoriasis: A Rare And Potentially Lethal Manifestation. *Curr Drug Saf*. 2020;15. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886315666201026125149>
  72. Olsen E. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2):306–318. doi: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70199-c](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70199-c)
  73. Kim Y, Song M, Ryu J. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology*. 2009;256(3):183–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.11.016>
  74. Lateef O, Shakoor N, Balk R. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):723–730. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.723>
  75. Ohbayashi M, Suzuki M, Yashiro Y, et al. Induction of pulmonary fibrosis by methotrexate treatment in mice lung in vivo and in vitro. *J Toxicol Sci*. 2010;35(5):653–661. doi: <https://doi.org/10.2131/jts.35.653>
  76. Grönroos M, Chen M, Jahnukainen T, Capitano A, Aizman R, Celsi G. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(5):624–629. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.20471>
  77. Abelson H, Fosburg M, Beardsley G, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol*. 1983;1(3):208–216. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.1983.1.3.208>
  78. Li X, Abe E, Yamakawa Y. Effect of Administration Duration of Low Dose Methotrexate on Development of Acute Kidney Injury in Rats. *J Kidney*. 2016;2(3). doi: <https://doi.org/10.4172/2472-1220.1000130>
  79. Cronstein B. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(4):739–755. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70358-6](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70358-6)
  80. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(7):1157–1160. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem076>
  81. Lloyd M. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM*. 1999;92(10):551–563. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/92.10.551>
  82. Buckley L, Bullaboy C, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):971–973. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400527>
  83. Stern R, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer*. 1994;73(11):2759–2764. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2759::aid-cncr2820731118>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2759::aid-cncr2820731118>3.0.co;2-c)
  84. Kamel O, van de Rijn M, LeBrun D, et al. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: Frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol*. 1994;25(7):638–643. doi: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90295-x](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90295-x)
  85. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer D, et al. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(1):52–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.020>
  86. Merrill J, Shen C, Schreiber D, et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes. A mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1308–1315. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400716>
  87. Motegi S, Ishikawa O. Methotrexate-induced Accelerated Nodulosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(3):357–358. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1720>
  88. Wollina U, Ständer K, Barta U. Toxicity of Methotrexate Treatment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis — Short- and Long-Term Toxicity in 104 Patients. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):406–410. doi: <https://doi.org/10.1007/s100670170004>
  89. Thakkar M, Engemann S, Walsh K, Sahota P. Adenosine and the homeostatic control of sleep: Effects of A1 receptor blockade in the perifornical lateral hypothalamus on sleep-wakefulness. *Neuroscience*. 2008;153(4):875–880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.017>
  90. Bernini J, Fort D, Griener J, et al. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet*. 1995;345(8949):544–547. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90464-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90464-6)
  91. Quinn C, Griener J, Bottiglieri T, Hyland K, Farrow A, Kamen B. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2800–2806. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.1997.15.8.2800>
  92. Millot F, Dhondt J, Mazingue F, Mechinaud F, Ingrand P, Guillot F. Changes of Cerebral Biopterin and Biogenic Amine Metabolism in Leukemic Children Receiving 5 g/m2 Intravenous Methotrexate. *Pediatr Res*. 1995;37(2):151–154. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199502000-00004>
  93. Patel S. Effect of low dose weekly methotrexate on bone mineral density and bone turnover. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):186–187. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.62.2.186>
  94. May K, West S, Mcdermott M, Huffer W. The Effect of Low-Dose Methotrexate on Bone Metabolism and Histomorphometry in Rats. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):201–206. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780370208>
  95. Uz B. Single Low-Dose Methotrexate-Induced Fatal Pancytopenia: Case Report and Review of the Literature. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;15(5). doi: <https://doi.org/10.26717/bjstr.2019.15.002763>
  96. Lucas J, Ntuen E, Pearce D, et al. Methotrexate: Understanding the risk in psoriasis patients. *J Dermatol Treat*. 2009;20(5):311–313. doi: <https://doi.org/10.1080/09546630902877931>
  97. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):405–408. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06605.x>
  98. Menter A, Korman N, Elmets C, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451–485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.027>
  99. Saag K, Teng G, Patkar N, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–784. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23721>
  100. Improving compliance with oral methotrexate guidelines. The National Patient Safety Agency. London; 2007.
  101. Sutherland A, Power R, Rahman P, O’Rielly D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and

- future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(8):923–935. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1194394>
102. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., и др. Ген SLCO1B1 в аспекте фармакогенетики // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2015. — № 1 (91). — С. 5–15. [Kotlovskiy MY, Pokrovskiy AA, Kotlovskaya OS, et al. SLCO1B1 Gene in the aspect of pharmacogenetics. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye.* 2015;1(91):5–15. (In Russ.)]
103. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // *Качественная клиническая практика.* — 2011. — № 1. — С. 3–10. [Sychev D.A. Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2011;1:3–10. (In Russ.)]
104. Hider S. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with RA? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):591–591. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.591>
105. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans W. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57(1):119–137. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104724>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Асокова Анастасия Валерьевна**, аспирант [*Anastasiya V. Asokova*, PhD student]; адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1 b.1 Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia]; e-mail: [stasya.asokova@mail.ru](mailto:stasya.asokova@mail.ru), SPIN-код: 5530-9490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Dmitry A. Sychev*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [dmitrysychevmapo@gmail.com](mailto:dmitrysychevmapo@gmail.com), SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

**Кубанов Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Alexey A. Kubanov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru), SPIN-код: 8771-4990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>