

УДК 616-002.77-08-035:616.5-002:616.151.5-036

## К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДКОЖНОЙ ФОРМЫ МЕТОТРЕКСАТА. СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

О.В. МАШКУНОВА<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

Метотрексат – синтетический базисный препарат, применяемый в лечении ревматоидного артрита как препарат первой линии выбора. При достаточной эффективности он обладает рядом побочных эффектов, которые сдерживают его применение, а в 30% случае приводят к отмене препарата. Одними из нежелательных явлений (НЯ) при применении подкожной формы метотрексата являются поражение кожи в виде локальных дерматитов (ЛД), а также риск тромбозов.

**Цель исследования.** Описать случаи поражения кожи в виде ЛД и тромбоэмболических осложнений на фоне приема подкожной формы метотрексата и выработать рекомендации по тактике ведения таких пациентов для предупреждения риска появления данных НЯ.

**Материал и методы.** Всего представлено 7 клинических случаев: 6 случаев поражения кожи в виде ЛД в местах введения, 1 случай тромбоэмболических расстройств на фоне применения подкожной формы метотрексата. Все пациенты с РА были женщины, средний возраст составлял 44,3±9,2; средний стаж болезни 3,2±1,3 года. Метотрексат в виде подкожных инъекций назначался в дозе 15 мг в неделю с последующим назначением фолиевой кислоты 5 мг в неделю на следующий день применения метотрексата.

**Результаты и обсуждение.** Представленные случаи демонстрируют клинические особенности поражения кожи в виде эритемы, зуда, эксфолиации, характеризуются неспецифичностью поражения, не зависят от места введения и сроков начала терапии метотрексатом. Тромбоз глубоких вен голени у пациентки случился на фоне коморбидной патологии – артериальной гипертензии и повышенных уровней холестерина и гомоцистеина как независимых факторов кардиоваскулярных рисков.

**Вывод.** Разработаны практические рекомендации для профилактики и возникновения ЛД и тромбозов, касающиеся коррекции дозы метотрексата, применяемого в виде раствора для подкожной введения, увеличения дозы фолиевой кислоты, советов по технике введения подкожной формы метотрексата.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, подкожная форма метотрексата, локальный дерматит, тромбоз, фолиевая кислота, гомоцистеин.

**Для цитирования:** Машкунова О.В. К вопросу о безопасности применения подкожной формы метотрексата, собственные наблюдения // Медицина (Алматы). – 2018. – №3 (189). – С. 59-64

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### МЕТОТРЕКСАТТЫҢ ТЕРІ АСТЫНДАҒЫ ФОРМАСЫН ПАЙДАЛАНУ ҚАУІПСІЗДІГІ ТУРАЛЫ МӘСЕЛЕГЕ ӨЗ БАҚЫЛАУЫ

О.В. МАШКУНОВА<sup>1,2</sup><sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,<sup>2</sup>Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты ҚР ДМ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Метотрексат – ревматоидты артриттің емінде қолданылатын бірінші қатардағы синтетикалық базисті препарат. Жеткілікті әсер көрсеткен кезінде, оның қолдануын тежейтін бірқатар жанама әсерлер көрінеді, 30% жағдайда препаратты толық тоқтатуына әкеледі. Метотрексаттың тері астылық түрін қолдануда байқалатын жанама әсерлердің (ЖӘ) бірі жергілікті дерматиттер (ЖД) түріндегі терінің зақымдануы, сондай-ақ тромбоз қаупі.

**Зерттеудің мақсаты.** Метотрексаттың тері астылық түрін қолдану кезіндегі ЖД пен тромбоэмболиялық асқыну жағдайларын суреттеу және көрсетілген ЖӘ алдын алу үшін науқастарды жүргізу бойынша ұсыныстарды дайындау.

**Материал және әдістері.** Жалпы 7 клиникалық жағдай ұсынылған: жергілікті қолдануда ЖД түріндегі терінің зақымдалу жағдайы, метотрексаттың тері астылық түрін қолдануда тромбоэмболиялық бұзылыстар 1 жағдайы. РА-мен барлық пациенттерді әйелдер құрады, орташа жасы 44,3±9,2; аурудың орташа уақыты 3,2±1,3 жыл. Метотрексаттың тері астылық инъекция түрінде аптасына 15 мг дозада, ары қарай метотрексатты енгізуден кейінгі келесі күні аптасына 5мг дозада фолий қышқылы тағайындалды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Ұсынылған жағдайлар эритема, қышу, эксфолиация түріндегі тері

**Контакты:** Машкунова Ольга Васильевна, канд. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней №3 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, ул. Төле би, 88. Индекс 050000, e-mail: omashkun@mail.ru

**Contacts:** Olga V. Mashkunova, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases №3 Asfendiyarov KazNMU, Almaty c., Tole bi str., 88. Index 050000, e-mail: omashkun@mail.ru

Поступила: 27.03.2018

зақымдануына тән емес спецификамен сипатталатын клиникалық ерекшеліктер метотрексатпен емнің енгізілу орны мен басталу уақытына байланысты еместігін көрсетеді. Балтырдың терең веналарының тромбозы кардиоваскулярлы қауіптің тәуелсіз факторы - артериалды гипертензия және холестерин мен гомоцистеиннің деңгейінің жоғарылауы түріндегі коморбидті патологиясы бар пациентте орын алды.

**Қорытынды.** ЖД мен тромбоздың алдын алу үшін тері асты енгізілуге арналған ерітінді метотрексаттың дозасын коррекциялау, фолий қышқылының дозасын көбейту, метотрексатты тері асты енгізу техникасы бойынша кеңестер түріндегі практикалық ұсыныстар жасалынды.

**Негізгі сөздер.** Ревматоидты артрит, метотрексаттың тері астылық түрі, жергілікті дерматит, тромбоз, фолий қышқылы, гомоцистеин.

## SUMMARY

### TO THE QUESTION OF THE SAFETY OF THE USE OF THE SUBCUTANEOUS FORM OF METHOTREXATE, OWN OBSERVATIONS

OV MASHKUNOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases of the MoH of the RK, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Methotrexate is a synthetic basic drug used in the treatment of rheumatoid arthritis as a first-line drug of choice. With sufficient effectiveness, it has a number of side effects that inhibit its use, and in 30% of cases lead to the withdrawal of the drug. One of the undesirable phenomena (AEs) with subcutaneous form of methotrexate is skin lesions in the form of local dermatitis (LD), as well as the risk of thrombosis.

**The aim of the study** was to describe the cases of skin lesions in the form of LD and thromboembolic complications on the background of taking subcutaneous form of methotrexate and to develop recommendations on the tactics of conducting such patients to prevent the risk of occurrence of data.

**Material and methods.** A total of 7 clinical cases were presented: 6 cases of skin lesions in the form of LD at the injection site, 1 case of thromboembolic disorders with subcutaneous form of methotrexate. All patients with RA were women, the mean age was  $44.3 \pm 9.2$ ; the average length of illness is  $3.2 \pm 1.3$  years. Methotrexate in the form of subcutaneous injections was administered at a dose of 15 mg. a week with the subsequent administration of folic acid 5 mg. a week the next day using methotrexate.

**Results and discussion.** Presented cases demonstrate the clinical features of skin lesions in the form of erythema, itching, excoriation, are characterized by nonspecific lesions, do not depend on the place of administration and the timing of the initiation of methotrexate therapy. The deep vein thrombosis of the lower leg in the patient occurred against a background of comorbid pathology - arterial hypertension and elevated cholesterol and homocysteine levels, as independent factors of cardiovascular risk.

**Conclusions.** Practical recommendations for the prevention and development of LD and thromboses concerning the correction of the dose of methotrexate, used as a solution for subcutaneous administration, increasing the dose of folic acid, tips for the administration of the subcutaneous form of methotrexate have been developed.

**Keywords.** Rheumatoid arthritis, subcutaneous form of methotrexate, local dermatitis, thrombosis, folic acid, homocysteine.

**For reference:** Mashkunova OV. To the question of the safety of the use of the subcutaneous form of methotrexate, own observations. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):59-64 (In Russ.)

**М**етотрексат – «золотой стандарт» и «якорный» препарат в лечении ревматоидного артрита [1, 2, 5, 6]. Механизм его действия связан с антифолатным и противовоспалительным действиями за счет повышения концентрации в очаге воспаления аденозина, который является сильным противовоспалительным медиатором [3, 4, 8, 9]. Кроме того, ингибция дегидрофолагредуктазы приводит к угнетению метилирования гомоцистеина в метионин и, как следствие, повышения уровня гомоцистеина в крови и повышения риска тромбозов и атерогенеза [7,10,11,13]. Основными побочными действиями метотрексата являются нежелательные явления, связанные с дефицитом фолатов (стоматит, супрессия кроветворения), идиосинкразические реакции (пневмонит, поражение кожи), реакции, связанные с накоплением полиглутаминированных

метаболитов (поражение печени). Применение метотрексата в подкожных формах приводит к увеличению частоты поражения кожи в местах введения так называемых локальных дерматитов (ЛД) [12,14,15].

Все НЯ в виде поражения желудочно-кишечного тракта, гематологических реакций в виде цитопении, фиброзирование печени и легких достаточно хорошо изучены, часто встречаются в клинической практике и составляют основной процент НЯ [9,16,17]. Поражение кожи и риск тромбозов описываются реже, при этом представляют серьезную проблему в ограничении подкожного применения метотрексата, а риск тромбоземболических расстройств – угрозу жизни пациентов с РА [16,18].

В контролируемых исследованиях по данным зарубежных авторов поражение кожи встречалось от 0,9% в виде

серьезных поражений в виде эпидермального некролиза до 32% всех поражений, не представляющих угрозу жизни [12, 15, 17]. К поражениям кожи относятся стоматиты, крапивница, кожный васкулит, метотрексатный нодулез, кожный зуд, гиперпигментация, фотосенсибилизация, герпетиформные высыпания, энантемы слизистых. Тромбозы встречались по данным этих исследований у 4% пациентов, получающих метотрексат, независимо от пути введения метотрексата.

В литературе описаны единичные случаи поражения кожи и слизистых на фоне применения подкожной формы метотрексата, а случаи тромбозов не представлены в отечественной литературе [9, 10, 11, 12]. Соответственно не выработаны рекомендации по ведению таких пациентов и предупреждению данных НЯ.

Поэтому, исходя из собственного клинического опыта, предпринята попытка описать случаи НЯ в виде локальных дерматитов, поражения кожи, слизистых и случая тромбоза на фоне приема подкожной формы метотрексата с внедрением практических рекомендаций для практикующих ревматологов и пациентов с РА.

**Цель исследования** – обобщить случаи поражения кожи в виде ЛД и тромбоэмболических осложнений на фоне приема подкожной формы метотрексата и выработать рекомендации по тактике ведения таких пациентов для предупреждения риска появления данных НЯ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Описано 6 случаев поражения кожи в виде ЛД в местах введения, 1 случай тромбоэмболических расстройств на фоне применения подкожной формы метотрексата. Все пациенты с РА были женщинами, средний возраст составлял  $44,3 \pm 9,2$ ; средний стаж болезни  $3,2 \pm 1,3$  года. Диагноз РА выставлялся на основании диагностических критериев РА ACR/EULAR 2010 г. Ранний РА – 4 (57%), развернутый РА 1 (14%), поздний – 2 (29%). Серопозитивный – у 80%, серонегативный – у 20%, АЦЦП-позитивный – у 30%. Метотрексат в виде подкожных инъекций назначался в дозе 15 мг в неделю в соответствии с рекомендациями EULAR 2016 года в дебюте болезни с момента установления диагноза с последующим титрованием, эскалацией и деэскалацией дозы в зависимости от побочных действий, с последующим назначением фолиевой кислоты 5 мг в неделю на следующий день применения метотрексата. У пациентки с тромбозом присутствовала коморбидная патология в виде артериальной гипертензии 2 степени.



Рисунок 1 - ЛД в начале лечения подкожной формой метотрексата



Рисунок 2 - Положительная динамика ЛД после коррекции терапии подкожной формой метотрексата

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты отражены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, время появления локального дерматита у большинства пациентов наступает в начале терапии, у кого-то сразу на первых инъекциях, у кого-то – через 1 месяц от начала терапии. Отдаленных реакций по

Таблица 1 - Клинические особенности пациентов с НЯ в виде поражения кожи и тромбоза

№	Клинические признаки	Поражение кожи	Тромбоз
1	Время появления от начала терапии подкожной формой метотрексата	У 2-х – с момента назначения; у 4-х - на 3-4 инъекции	6 месяцев
2	Доза метотрексата в начале лечения	15 мг в неделю	15 мг в неделю
3	Место введения	У 4-х – в область живота; у 2-х – в область в/3 плеча	В область живота
4	Тип поражения кожи	Эритема, зуд, пузырьковые высыпания, корочки	-
5	Локализация тромбоза	-	Тромбоз глубоких вен левой голени

№	Клинические признаки	Поражение кожи	Тромбоз
6	Уровни холестерина, гомоцистеина	-	Холестерин – 6,3 ммоль/л Гомоцистеин – 21 мкмоль/л (N 15 мкмоль/л)
7	Тактика ведения	Изменение места введения; Уменьшение дозы метотрексата; Увеличение дозы фолиевой кислоты до 10 мг в неделю; Коррекция техники введения Перевод на пероральный прием	Увеличение дозы фолиевой кислоты до 15 мг в неделю Контроль холестерина и гомоцистеина, АД Статины
8	Отмена	1	-

времени не наблюдалось. Реакции возникали на минимально рекомендуемых дозах – 15 мг в неделю. Появление дерматита не зависело от места введения. У двоих пациентов они возникли при подкожном введении в область плеча и сопровождалась такими же изменениями в виде покраснения, зуда, как и при введении в кожу живота. Поражение кожи было однотипно у всех пациентов: покраснение, зуд, гиперпигментация, герпетиформные пузырьковые высыпания.

У пациентки с тромбозом уровень холестерина был выше нормы, уровень гомоцистеина был определен только после тромбоза, при анализе возникшей ситуации о возможности возникновения тромбоэмболических осложнений в связи с приемом метотрексата.

Конкретных рекомендаций по возникновению локальных дерматитов и тромбозов в литературе нет. Поэтому нами были разработаны практические рекомендации на основании собственного опыта применения, наблюдения за пациентами, их собственного опыта применения, данных исследований по коррекции доз фолиевой кислоты на фоне возникновения данных побочных действий, которые мы излагаем в данной публикации. Изменение тактики ведения таких пациентов и коррекции техники применения подкожной формы метотрексата позволило добиться продолжения лечения парентеральной формой метотрексата у большинства пациентов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Метотрексат в виде подкожных инъекций признан в настоящее время эталоном скорости наступления эффекта при раннем ревматоидном артрите с неблагоприятными факторами прогноза и оптимизирует лечение ввиду эффективности и уменьшения риска гастроинтестинальных расстройств. [9,10,11,12]. При этом стал накапливаться клинический опыт о развитии локальных кожных реакций в местах введения, который побуждает искать причину этих НЯ: связано ли это непосредственно с токсическим действием в месте введения или это антифолатное действие метотрексата и реакции в месте введения связаны с общей идиосинক্রазией к метотрексату из-за мутаций в гене, отвечающих за функцию дегидрофолатредуктазы [17, 18]. По данным публикаций мнения на этот счет также неоднозначны, и на данный момент точного ответа на этот вопрос нет. Возможно, это сочетанное действие двух вышеуказанных факторов, потому что даже гистологические исследования демонстрируют неспецифичность данных изменений [9, 10]. Как показывают наши клинические наблюдения, появление

ЛД не зависит от длительности приема, стадии РА, иммунологической и лабораторной активности. Риск тромбозов связан с сопутствующей коморбидной сердечно-сосудистой патологией при РА, которая усугубляет кардиоваскулярные риски [15, 16, 17].

Доказано, что повышение уровня гомоцистеина является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, поскольку не связано с гиперлипидемией, артериальной гипертензией, диабетом и курением [6, 8, 9]. Поэтому высокий уровень гомоцистеина, обнаруживаемый у большинства больных РА, связан с ростом сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании. В большинстве работ, посвященных изучению влияния лечения МТ на уровень гомоцистеина, установлено, что он существенно повышается в период применения препарата, однако в целом этот эффект был обратим при назначении фолиевой кислоты [12, 15, 16, 18]. Большинство авторов считает оправданным прием ФК через 12 часов применения метотрексата, чтобы снизить пик подъема гомоцистеина, который наблюдается именно в эти часы [14, 17, 18]. При этом надо отметить, что риск тромбоэмболических осложнений не зависит от вида приема метотрексата – перорального или подкожного. На основании вышеизложенного и личного опыта наблюдения нами были разработаны рекомендации, смягчающие НЯ со стороны кожи и тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих метотрексат в виде подкожных инъекций.

#### Рекомендации при возникновении ЛД и профилактике тромбозов на фоне применения подкожной формы метотрексата

- Изменение места введения (область живота, бедро, плечо)
- В область живота делать инъекции лежа
- Не надавливать сильно на место инъекции для избежания попадания раствора метотрексата на кожу
- Не собирать кожу в складку для более глубокого проникновения раствора под кожу
- Уменьшить дозу метотрексата на 2,5 – 5 мг
- Увеличить дозу фолиевой кислоты до 10 – 15 мг в неделю
- Определять коморбидный кардиоваскулярный фон
- Определять липидный профиль перед началом лечения
- Определять уровень гомоцистеина перед началом лечения
- При повышенном уровне холестерина назначать статины
- При повышенном уровне гомоцистеина увеличить дозы фолиевой кислоты до 10 мг, включить в диету продукты,

богатые фолиевой кислотой, вит. В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, антиагреганты, по требованию – антикоагулянты.

### ВЫВОДЫ

1. При применении метотрексата в виде подкожных инъекций могут возникать НЯ в виде локальных дерматитов в месте введения.

2. Появление локальных дерматитов не зависит от дозы, длительности приема, продолжительности заболевания, а считается идиосинкразической реакцией в большинстве случаев исследований.

3. Изменение места введения, коррекция техники введения, увеличение дозы фолиевой кислоты могут уменьшить НЯ при появлении поражений кожи.

4. Тромбоземболические осложнения не зависят от типа приема метотрексата (перорального или подкожного), а связаны с повышенным уровнем гомоцистеина, который

может повышаться как на фоне приема метотрексата, так и быть повышенным самостоятельно при РА как независимый маркер атеротромбоза.

5. Разработанные рекомендации и внедрение их в клиническую практику для врачей и пациентов помогут улучшить приверженность пациентов с РА к лечению подкожными формами метотрексата.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review // *Br J Haematol.* – 2009. – Vol. 146(5). – P. 489-503. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x
- Del Pozo J., Martinez W., Garcia-Silva J. et al. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity // *Eur J Dermatol.* – 2001. – Vol. 11(5). – P. 450-452
- Gaigl Z., Seitz C.S., Brocker E.B., Trautmann A. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis-like skin toxicity // *Eur J Dermatol.* – 2007. – Vol. 17(2). – P. 168-169
- Hoekstra M., Haagsma C., Neef C. et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31(4). – P. 645-648
- Braun J., Kästner P., Flaxenberg P. et al. MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58(1). – P. 73-81. doi: 10.1002/art.23144
- Delyon J., Ortonne N., Benayoun E. et al. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 73(3). – P. 484-90. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.015
- Ulrich C.M., Yasui Y., Storb R. et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism // *Blood.* – 2001. – Vol. 98. – P. 231-234. doi: 10.1182/blood.V98.1.231
- Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 34-45
- Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Раденска-Лоповок С.Г., Харитоновна Н.И. Реакция со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата: описание трех случаев // *Научно-практическая ревматология.* – 2016. – Т. 54(4). – P. 478-481

### REFERENCES

- Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol.* 2009;146(5):489-503. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x
- Del Pozo J, Martinez W, Garcia-Silva J, et al. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatol.* 2001;11(5):450-2
- Gaigl Z, Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis-like skin toxicity. *Eur J Dermatol.* 2007;17(2):168-9
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):645-8
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
- Delyon J, Ortonne N, Benayoun E, et al. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):484-90. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.015
- Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood.* 2001;98:231-4. doi: 10.1182/blood.V98.1.231
- Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34-45
- Muravev YuV, Gridneva GI, Radenska-Lopovok SG, Kharitonova NI. Reaction from skin and skin appendages in patients with rheumatoid arthritis during subcutaneous application of methotrexate: a description of three cases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology.* 2016;54(4):478-81 (In Russ.)
- Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. The

- 10 Ortiz Z., Shea B., Suarez-Almazor M.E. et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials // *J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 36–43
- 11 Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines // *Arthr Rheum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 723–731
- 12 National Guidelines for the Monitoring of Second Line Drugs. – London: British Society for Rheumatology, 2000
- 13 Canhao H., Santos M.J., Costa L. et al. Portuguese recommendations for the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *Acta Reumatol Port.* – 2018. – Vol. 34. – P. 78-95
- 14 Endresen G.K., Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines // *Scand J Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30. – P. 129–134
- 15 Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Intern Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 833–841
- 16 Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. 5 mg or 50 mg/week of folic acid supplementation does not alter the efficacy of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients [abstract] // *Arthr Rheum.* – 1992. – Vol. 35(Suppl 5). – P. 18
- 17 Van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J. et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arthr Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1515–1524
- 18 Whittle S.L., Hughes R.A. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review // *Rheumatology (Oxford).* – 2004. – Vol. 43. – P. 267–271
- efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 1998;25:36–43
- 11 Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthr Rheum.* 1996;39:723–31
- 12 National Guidelines for the Monitoring of Second Line Drugs. London: British Society for Rheumatology; 2000
- 13 Canhao H, Santos MJ, Costa L, et al. Portuguese recommendations for the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2018;34:78-95
- 14 Endresen GK, Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:129–34
- 15 Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:833–41
- 16 Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. 5 mg or 50 mg/week of folic acid supplementation does not alter the efficacy of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients [abstract]. *Arthr Rheum.* 1992;35(Suppl 5):18
- 17 Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum.* 2001;44:1515–24
- 18 Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:267–71