

Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом

Гриднева Г.И.¹, Муравьев Ю.В.¹, Баймеева Н.В.², Сыгырта В.С.¹, Глухова С.И.¹,
Гусева И.А.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Аронова Е.С.¹, Кудрявцева А.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Цель исследования — оценка динамики концентрации метотрексата (МТ) и его основных метаболитов в эритроцитах (ЭР) и мононуклеарах (МО) у больных ревматоидным артритом (РА) с учетом индивидуальных особенностей (возраст, терапия статинами и курение).

Пациенты и методы. В исследование включено 33 больных РА, получающих МТ (средний возраст 53,2±11,7 года), у которых проводили терапевтический лекарственный мониторинг с определением концентрации свободного МТ, а также МТ полиглутаматов (МТПГ) с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ 2–4) в ЭР и МО с помощью тандемной хроматомасс-спектрометрии после 4, 12 и 24 нед терапии.

Результаты и обсуждение. Через 12 нед концентрация МТПГ4 в МО была выше у больных, получавших статины, а концентрация МТ и МТПГ2 в ЭР оказалась значимо ниже у курильщиков. На 24-й неделе в ЭР у больных старшего возраста отмечены более высокий уровень МТ и более низкая концентрация МТПГ4.

Заключение. После 24 нед терапии в ЭР у больных старшего возраста концентрация МТПГ4 была ниже, а уровень МТ — выше, чем у остальных пациентов, что подтверждает данные о более медленном метаболизме МТ в пожилом возрасте. Прием статинов, вероятно, оказывает положительное влияние на накопление МТПГ. У курильщиков выявлена статистически значимо более низкая концентрация МТПГ в ЭР на 12-й неделе терапии.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг; метотрексат; ревматоидный артрит.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; galinakugno@rambler.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Баймеева НВ и др. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020;14(4):60–64.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-60-64

Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis

**Gridneva G.I.¹, Muravyev Yu.V.¹, Baimeeva N.V.², Sygyrta V.S.¹, Glukhova S.I.¹,
Guseva I.A.¹, Samarkina E.Yu.¹, Aronova E.S.¹, Kudryavtseva A.V.¹**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Mental Health Research Center, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to assess the time course of changes in the concentration of methotrexate (MTX) and its main metabolites in the red blood cells (RBC) and mononuclear cells (MNC) of patients with rheumatoid arthritis (RA), by taking into account individual characteristics (age, statin therapy, and smoking).

Patients and methods. The investigation enrolled 33 MTX-treated patients (mean age 53.2±11.7 years) with RA, who underwent therapeutic drug monitoring to measure the RBC and MNC concentrations of free MTX and MTX polyglutamates (MTXPGs) with 2, 3, and 4 glutamate residues (MTXPG 2–4) in using tandem chromatomass spectrometry after 4, 12, and 24 weeks of therapy.

Results and discussion. Following 12 weeks, the concentration of MTXPG4 in the MNC was higher in patients taking statins, while that of MTX and MTXPG2 in the RBC were significantly lower than in smokers. At 24 weeks, older patients were observed to have a higher MTX level and a lower MTXPG4 concentration in the RBC.

Conclusion. After 24 weeks of therapy, the RBC concentration of MTPG4 was lower and that of MTX was higher in older patients than in others, which confirms data on a slower MTX metabolism in the elderly. The use of statins is likely to have a positive impact on the accumulation of MTXPG. There is a statistically significantly lower RBC concentration of MTXPG in at 12 weeks of therapy.

Keywords: therapeutic drug monitoring; methotrexate; rheumatoid arthritis.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; galinakugno@rambler.ru

For reference: Gridneva GI, Muravyev YuV, Baimeeva NV, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):60–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-60-64

В настоящее время хорошо известно, что метотрексат (МТ) — пролекарство, которое активируется в клетках с образованием полиглутаматов. После введения МТ быстро попадает из плазмы в различные клетки, где подвергается глутаминированию при активном участии фолилполиглутамат-синтетазы. Этот фермент присоединяет к исходной молекуле до четырех дополнительных глутаматных остатков. Практически сразу начинается обратный процесс: глутаматные остатки удаляются γ -глутамилгидролазой с образованием исходной моноглутаматной формы МТ, которая быстро выводится из клетки с помощью трансмембранных белков [1]. Значение изучения закономерностей распределения активных метаболитов МТ для практики трудно переоценить. Поскольку этот препарат, как известно, обладает относительно узким терапевтическим окном, коррекция дозы только на основании клинического наблюдения может быть неоправданно долгой. Кроме того, у каждого больного существует вероятность нарушения схемы лечения (пропуски введений, самостоятельное изменение дозы), которое может сказаться на результатах терапии.

Терапевтический лекарственный мониторинг — комплекс мероприятий, направленных на определение концентрации лекарственных веществ в физиологических жидкостях для подбора оптимальной, наиболее эффективной для пациента схемы дозирования и минимизации неблагоприятных реакций (НР) препарата [2]. Лекарственный мониторинг позволяет осуществлять фармакокинетический контроль медикаментозной терапии. С этой целью в настоящее время применяется тандемная хроматомакс-спектрометрия [3]. Большинство крупных исследований, в том числе проспективных, с применением данного метода выполняются в Японии [4, 5], США [6], а также международными коллаборациями исследователей [7]. Результаты, полученные в японской популяции, не могут быть экстраполированы на европейцев, в связи с особенностями метаболизма МТ у представителей данной этнической группы. Исследования Т. Dervieux являются актуальными, однако не охватывают весь спектр возможного обследования при терапевтическом лекарственном мониторинге, в частности определение содержания МТ полиглутаматов (МТПГ) в мононуклеарах (МО). Кроме того, в последние 3 года не проводилось проспективных исследований содержания МТПГ в крови у больных ревматоидным артритом (РА), а в выполненных ранее работах [8–10] использовался недостаточно чувствительный метод их определения. А. Sandhu и соавт. [11] наблюдали 117 пациентов (так называемая индийская азиатская популяция больных РА) в течение 24 нед и не выявили статистически значимой связи между концентрацией МТПГ и ответом на МТ. При этом у больных с НР (тошнота, рвота, головокружение, лихорадка) уровень МТПГЗ был значимо выше ($p=0,001$), чем у остальных пациентов. С помощью метода логистической регрессии авторы показали, что концентрация этого метаболита является предиктором развития подобных НР. Однако в группах с повышением и без повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) не обнаружено различий в концентрации МТПГЗ. Этнические особенности также не позволяют однозначно экстраполировать данные результаты на российских больных. Подобные работы единичны, не являются проспективными и не применимы для разработки терапев-

тического лекарственного мониторинга МТ у больных российской популяции.

Большой интерес в последнее время вызывает возможность определения комплаентности больных, получающих МТ. Так, К. Brady и соавт. [12] установили, что уровень МТПГЗ <5 нмоль/л в эритроцитах (ЭР) свидетельствует о грубых нарушениях схемы терапии или о невосприимчивости к МТ. В этой же работе установлены пороговые значения, которые соответствуют субтерапевтическому, промежуточному и терапевтическому уровням данного метаболита. Данная методика была предложена для определения комплаентности больных и внедрена в клиническую практику.

Следует, однако, учитывать, что кинетика МТ в ЭР отличается от таковой в других типах клеток, в частности в лейкоцитах, следовательно, четкая связь между концентрациями МТПГ в ЭР и эффективностью МТ при РА может отсутствовать [9]. Поэтому анализ концентрации МТПГ в иммунокомпетентных клетках представляется актуальным.

Цель исследования — изучение динамики концентрации МТ и его основных метаболитов в ЭР и МО у больных РА с учетом индивидуальных особенностей (возраст, терапия статинами и курение).

Пациенты и методы. В проспективное исследование включено 33 больных (26 женщин, 7 мужчин) с диагнозом РА, соответствующих критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2010 г., не получавших ранее МТ. Средний возраст пациентов составлял $53,2 \pm 11,7$ года. Все больные имели нормальную выделительную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин/1,73 м²). МТ назначали подкожно по 10–15 мг/нед с постепенным повышением дозы до 25 мг/нед или до развития НР. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Больных обследовали через 4, 12 и 24 нед после начала терапии. Во время визита оценивали активность РА по DAS28, регистрировали НР, проводимую терапию, индекс

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the investigation

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	26 (78)
Мужчины, n (%)	7 (22)
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$53,2 \pm 11,7$
Индекс массы тела, кг/м ² , $M \pm \delta$	$26,5 \pm 4,6$
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [5,0; 36,0]
РФ+, n (%)	26 (78)
АЦЦП+, n (%)	25 (76)
DAS28, $M \pm \delta$	$5,4 \pm 1$
Прием статинов, n (%)	6 (18)
Курение, n (%)	4 (12)

Примечание. АЦЦП — антитела у циклическому цитруллинированному пептиду.

Note. ACCP antibodies — anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Таблица 2. Динамика суммарной концентрации МТПГ2–4 в ЭР и МО, нмоль/л
Table 2. Time course of changes in the total RBC and MNC concentrations of MTHPG 2–4, nmol/L

Визит, неделя	Тип клеток	Ме	25-й; 75-й перцентили	Мин.	Макс.
4-я	ЭР	42,8	19,0; 155,0	3,0	987,7
	МО	6,2	5,3; 11,9	1,6	147,2
12-я	ЭР	48,1	17,1; 89,0	0,1	519,9
	МО	10,9	3,9; 31,0	0,9	147,6
24-я	ЭР	39,4	17,2; 70,6	2,7	191,8
	МО	8,3	2,7; 14,0	0,4	72,4

ция исследуемых метаболитов МТ не коррелировала с величиной индекса массы тела, приемом глюкокортикоидов, разовой и кумулятивной дозой МТ, частотой развития НР, суммарным объемом ЭР, количеством лейкоцитов. На имеющемся материале не удалось обнаружить корреляций между Δ DAS28 (0–4, 0–12 и 0–24) и концентрацией метаболитов МТ.

Курение. Для анализа на 12-й неделе терапии были доступны образцы 27 пациентов, 4 (15%) из которых яв-

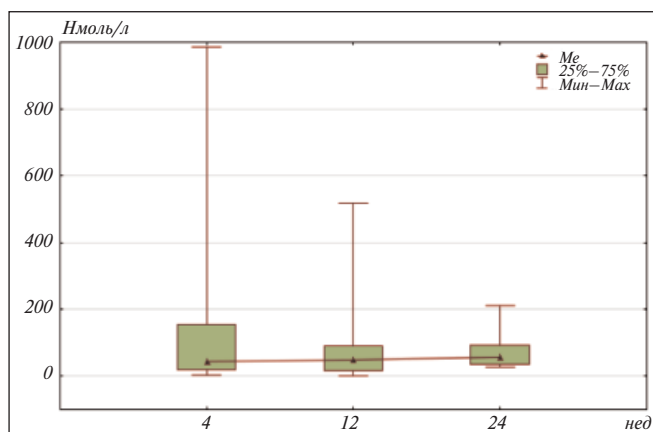


Рис. 1. Суммарное количество МТПГ2–4 в ЭР
Fig. 1. The total RBC count of MTHPG2–4

массы тела, суммарную дозу МТ, принятого больным, количество и причину пропусков введений МТ. Выполняли общий анализ крови, определяли концентрацию АЛТ, АСТ, СРБ, отдельно были собраны образцы венозной крови для изучения концентрации моноглутамата МТ, МТПГ с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ2–4), 7-гидрокси метотрексата (7-ОН-МТ) методом тандемной хроматомасс-спектрометрии. Фракцию МО выделяли наслаиванием периферической венозной крови на верографин-фиколл. Для оценки влияния возраста на концентрацию метаболитов больные были разделены на две группы. В 1-ю группу (n=14) вошли больные, относящиеся к старшей возрастной категории, согласно критериям ВОЗ (мужчины старше 65 лет и женщины старше 60 лет); во 2-ю группу (n=18) – пациенты более молодого возраста.

Статистический анализ с использованием методов параметрической и непараметрической статистики выполнен с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В табл. 2 представлена динамика концентрации основных активных метаболитов МТ в ЭР и МО. Парное сравнение суммарных концентраций МТПГ2–4 с помощью критерия Уилкоксона не выявило статистически значимых различий на 4-й, 12-й и 24-й неделях (рис. 1, 2).

Установлена прямая корреляция между уровнем суммарного МТПГ, моноглутамата МТ, 7-ОН-МТ в ЭР и МО на всех этапах. Медиана (Ме) суммарного количества МТПГ как в ЭР, так и в МО на 4-й, 12-й и 24-й неделях терапии не различалась, однако, как видно из рис. 2, в период более ранних визитов отмечается больший разброс значений. Концентра-

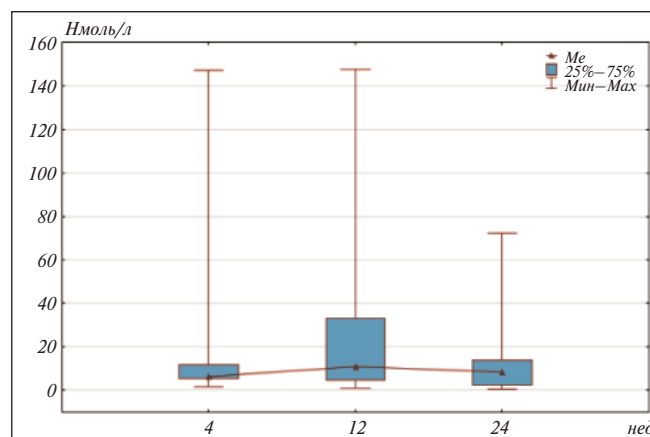


Рис. 2. Суммарное количество МТПГ2–4 в МО
Fig. 2. The total MNC count of MTHPG2–4

ляются курильщиками. Концентрация моноглутамата МТ, МТПГ2, 7-ОН-МТ в ЭР у курильщиков оказалась статистически значимо ниже (табл. 3).

Возраст. На 4-й и 12-й неделях концентрации метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО в группах больных разного возраста не различались. На 24-й неделе уровень моноглутамата МТ в ЭР в 1-й группе (5,6 [0,3; 26,5] нмоль/л) был значимо выше, чем во 2-й группе (1,8 [0,7; 13,5] нмоль/л; p=0,03). При этом в ЭР концентрация МТПГ4, высокий уровень которого указывает на хороший ответ на терапию МТ, в 1-й группе была значимо ниже, чем во 2-й (2,0 [1,3; 3,1] и 4,5 [2,1; 6,0] нмоль/л соответственно; p=0,01).

Сопутствующая терапия. На 12-й неделе концентрация МТПГ4 в МО в группе больных, получавших статины, была значимо выше, чем у остальных пациентов (соответственно 10,5 [7,1; 17,1] и 3,5 [1,1; 7,8] нмоль/л; p=0,04). Концентрация метаболитов МТ не зависела от использования глюкокортикоидов (внутри, в виде пульс-терапии либо внутрисуставных инъекций).

Влияние пропуска 1–3 введений МТ. Проводилось сравнение концентраций МТПГ2, 3 и 4 в группах больных, пропускаящих и не пропускающих введения МТ (независимо от причины и количества пропусков). К 4-й неделе только у 1 больного имелось отклонение от схемы терапии. К 12-й неделе оно выявлено у 11 (33%) больных, однако различий в концентрациях метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО не обнаружено (p>0,05 во всех случаях). 29 больных наблюдались в течение 24 нед. У 19 (57,6%) из них отмечалось нарушение схемы терапии, однако различий в концентрациях метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО не выявлено (p>0,05 во всех случаях).

Обсуждение. Представленные результаты являются предварительными, поскольку группа больных немногочисленна. Однако данное исследование уже позволило ответить на некоторые вопросы, касающиеся тактики терапии МТ.

Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям [13–16], лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым ее увеличением (на 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости. После 24 нед терапии у больных старшей возрастной группы концентрация МТПГ4 была ниже, а уровень исходной моноглутаматной формы МТ – выше, чем у остальных пациентов, что подтверждает данные о более медленном метаболизме МТ и оправдывает более продолжительный интервал ожидания терапевтического эффекта МТ в пожилом возрасте.

Прием статинов, вероятно, оказывает положительное влияние на накопление МТПГ. Эти данные следует использовать с осторожностью, поскольку на 24-й неделе терапии связи между приемом статинов и уровнем метаболитов МТ уже не наблюдалось. При дальнейших исследованиях следует уделить особое внимание лекарственному взаимодействию. Так, известно, что омепразол замедляет выведение 7-ОН-МТ [17]. Учитывая, что при ревматических заболеваниях омепразол является одним из наиболее часто назначаемых «неантиревматических» препаратов, следует учитывать эти возможные взаимодействия.

У курильщиков выявлена значимо более низкая концентрация МТПГ в ЭР на 12-й неделе, следовательно, отказ от курения уже на ранних этапах лечения МТ может способствовать повышению его эффективности.

Таблица 3. Концентрация метаболитов МТ в группах курящих и некурящих больных, нмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. MTX metabolite concentrations (nmol/l, Me [25th and 75th percentiles]) in the groups of smokers and non-smokers

Метаболит МТ	Некурящие пациенты (n=23)	Курильщики (n=4)	p
Моноглутамат МТ	46,5 [25,3; 97,5]	11,2 [2,6; 21,9]	0,021
7-ОН-МТ	28,2 [7,1; 64,7]	2,1 [0,5; 10,4]	0,008
МТПГ2	8,2 [4,1; 32,9]	0,5 [0,1; 1,3]	0,001
МТПГ3	32 [0,9; 10,4]	2,8 [0,9; 10,4]	0,069
МТПГ4	3,1 [1,5; 7,3]	3,9 [0,95; 11,9]	0,864
МТПГ2–4	54,8 [2,2; 23,4]	13,2 [2,2; 23,4]	0,038

Исходя из полученных данных, можно предположить, что короткие перерывы (1–3 нед) в лечении не оказывают существенного влияния на концентрацию метаболитов МТ, такое влияние не может быть подтверждено с помощью применяемого метода.

Заключение. Использованная в настоящем исследовании методика определения концентраций метаболитов МТ представляется весьма полезной для практической деятельности врача, поскольку обеспечивает возможность проведения терапевтического лекарственного мониторинга. Данный подход открывает широкие возможности для повседневной клинической практики, поскольку позволяет персонализировать терапию больных РА посредством прогнозирования лечебного эффекта, определения приверженности терапии, коррекции дозы и переключения на другое лечение. При дальнейшем наблюдении за данной когортой больных будет оценена зависимость лечебного эффекта от концентрации метаболитов МТ в ЭР и МО. Непродолжительные перерывы в лечении (1–2 нед) не влияют на количество и распределение МТПГ2, 3 и 4.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stamp LK, Barclay M. Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile? *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):988-97. doi: 10.1093/rheumatology/ket355.
- Burton ME, editor. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Баймеева НВ, Платова АИ, Каледва ВГ, Мирошниченко ИИ. Терапевтический лекарственный мониторинг рисперидона и его метаболита 9-оксириперидона при терапии шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(3):24-8. [Baimeeva NV, Platova AI, Kaleda VG, Miroshnichenko II. Therapeutic drug monitoring of risperidone and its metabolite 9-oxyrisperidone in the treatment of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(3):24-8. (In Russ.)].
- Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017 Jan 3;3(1):e000363. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000363. eCollection 2017.
- Murosaki T, Nagatani K, Sato T, et al. Prediction of the therapeutic response to methotrexate at 24 weeks by methotrexate-polyglutamates concentration in erythrocytes at 8 weeks in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):411-6. doi: 10.1080/14397595.2016.1208137. Epub 2016 Jul 20.
- Dervieux T, Kremer JM, Weinblatt ME. Differing contribution of methotrexate polyglutamates to adalimumab blood levels as compared with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1285-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214860. Epub 2019 Mar 18.
- Dervieux T, Kremer J, Brady K, et al. Enhanced Methotrexate Polyglutamation in Japanese as Compared to Caucasian Rheumatoid Arthritis Patients Starting Methotrexate [abstract]. <https://acrabstracts.org/abstract/enhanced-methotrexate-polyglutamation-in-japanese-as-compared-to-caucasian-rheumatoid-arthritis-patients-starting-methotrexate>
- Pan S, Stamp L, Duffull S, et al. Assessment of the relationship between methotrexate polyglutamates in red blood cells and clinical response in patients commencing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Dec;53(12):1161-70. doi: 10.1007/s40262-014-0179-5.
- Korell J, Duffull SB, Dalrymple JM, et al. Comparison of intracellular methotrexate kinetics in red blood cells with the kinetics in other cell types. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):493-7. doi: 10.1111/bcp.12209.
- Pan S, Korell J, Stamp LK, Duffull SB. Simplification of a pharmacokinetic model for red blood cell methotrexate disposition. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;71(12):1509-16. doi: 10.1007/s00228-015-1951-7. Epub 2015 Sep 26.

11. Sandhu A, Dhir V, Bhatnagar A, et al. High Methotrexate Triglutamate Level Is an Independent Predictor of Adverse Effects in Asian Indian Rheumatoid Arthritis Patients – A Preliminary Study. *Ther Drug Monit.* 2017 Apr;39(2):157-63. doi: 10.1097/FTD.0000000000000375.
12. Brady K, Qu Y, Stimson D, et al. Transition of Methotrexate Polyglutamate Drug Monitoring Assay from Venipuncture to Capillary Blood-Based Collection Method in Rheumatic Diseases. *J Appl Lab Med.* 2019 Jul;4(1):40-9. doi: 10.1373/jalm.2018.027730. Epub 2019 Jan 11.
13. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systematic review of 2008–2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2013 Dec 18;65(5):207-18. doi: 10.4081/reumatismo.2013.207.
14. Molina JT, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin.* Jan-Feb 2015;11(1):3-8. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012. Epub 2014 Apr 18.
15. Tornero Molina J, Calvo Alen J, Ballina J, et al. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. *Reumatol Clin.* May-Jun 2018;14(3):142-9. doi: 10.1016/j.reuma.2016.12.001. Epub 2017 Jan 9.
16. Katchamart W, Bourre-Tessier J, Donka T, et al. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Jul;37(7):1422-30. doi: 10.3899/jrheum.090978. Epub 2010 Jun 1.
17. McBride A, Antonia SJ, Haura EB, Goetz D. Suspected methotrexate toxicity from omeprazole: a case review of carboxypeptidase G2 use in a methotrexate-experienced patient with methotrexate toxicity and a review of the literature. *J Pharm Pract.* 2012 Aug;25(4):477-85. doi: 10.1177/0897190012442717. Epub 2012 May 1

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.05.2020/19.07.2020/23.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Муравьев Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>

Баймеева Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4429-4114>

Сыгырта В.С. <https://orcid.org/0000-0001-6345-0808>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Кудрявцева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>