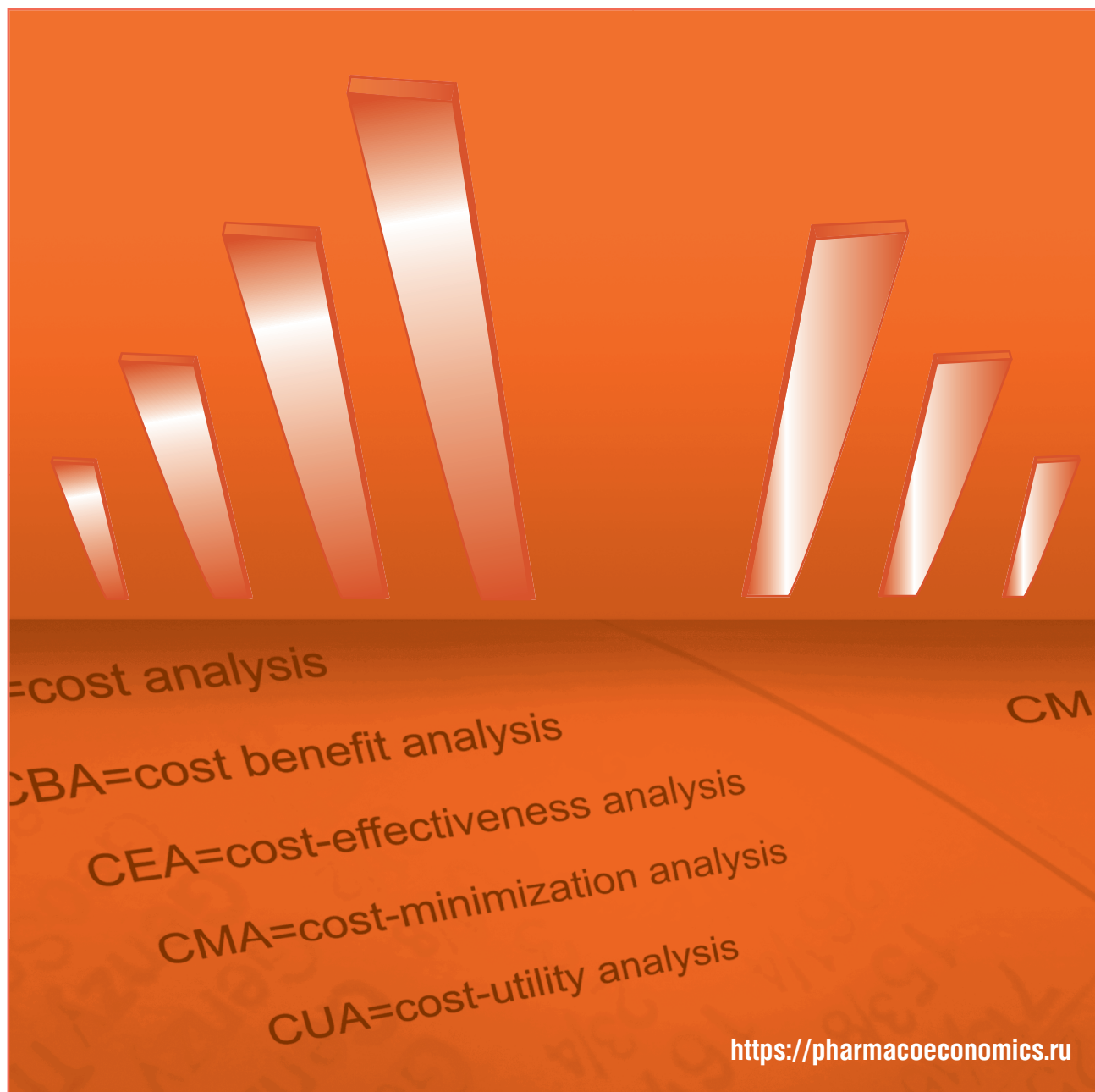


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 1

№1

Том 18

2025

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.273>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Анализ практики использования метотрексата у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом

С.А. Докторова¹, Ю.Ю. Грабовецкая², А.В. Зуев¹,
Ю.Н. Аксенова-Сорохтей¹, В.В. Рафальский¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностическая поликлиника Областной клинической больницы Калининградской области» (ул. Клиническая, д. 74, Калининград 236016, Российская Федерация)

Для контактов: Светлана Алексеевна Докторова, e-mail: svdoktorova96@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Фармакоэпидемиологические исследования играют ключевую роль в оптимизации фармакотерапии различных заболеваний. В частности, значительный прогресс в лечении ревматоидного артрита (РА) и псориатического артрита (ПсА) требует углубленного анализа потребления базисных противовоспалительных препаратов. Современная концепция терапии данных заболеваний основывается на достижении и поддержании длительной ремиссии, в связи с чем метотрексат (МТ) является препаратом первой линии и характеризуется высокой эффективностью, безопасностью и выгодными фармакоэкономическими показателями.

Цель: изучить особенности использования МТ в реальной клинической практике у пациентов с РА и ПсА на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Материал и методы. Исследование состояло из двух частей: ретроспективный поперечный анализ динамики потребления МТ в 2018, 2020 и 2023 гг. с помощью методологии ATC/DDD (англ. Anatomical Therapeutic Chemical classification, ATC; defined daily dose, DDD) и лонгитудинальное неинтервенционное фармакоэпидемиологическое исследование, выполненное в 2023 г. с использованием медицинской информационной системы «БАРС. Здравоохранение».

Результаты. ATC/DDD-анализ показал значительное увеличение потребления МТ среди пациентов с РА и ПсА: с 302 428,6 до 319 114,3 установленных суточных доз на 1000 пациентов в год для РА и с 28 157,1 до 310 771,6 установленных суточных доз на 1000 пациентов в год для ПсА в 2018 и 2023 гг. соответственно. Наиболее часто назначаемая доза МТ составляла 15 мг/нед. Основной терапевтической комбинацией у 55,8% больных была «МТ + нестероидные противовоспалительные препараты», у 32,7% пациентов к данной комбинации добавлялись глюкокортикостероиды (ГКС). Исследование выявило высокую частоту назначения ингибиторов протонной помпы, ГКС и колекальциферола, что акцентирует внимание на активности рассматриваемых заболеваний, возможных осложнениях и необходимости профилактики клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило, что МТ остается основным препаратом для лечения РА и ПсА. ATC/DDD-анализ продемонстрировал значимое увеличение потребления МТ за последние годы, что связано с его терапевтической эффективностью и доступностью применения. Высокая частота сопутствующих назначений подчеркивает сложность лечения РА и ПсА и необходимость междисциплинарного подхода для обеспечения безопасности и эффективности терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

потребление лекарственных средств, метотрексат, ревматологические заболевания, фармакоэпидемиология, методология ATC/DDD, базисные противовоспалительные препараты

Для цитирования

Докторова С.А., Грабовецкая Ю.Ю., Зуев А.В., Аксенова-Сорохтей Ю.Н., Рафальский В.В. Анализ практики использования метотрексата у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (1): 33–41. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.273>.

Analysis of methotrexate use practice in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis

S.A. Doktorova¹, Yu.Yu. Grabovetskaya², A.V. Zuev¹, J.N. Aksenova-Sorokhtej¹, V.V. Rafalskiy¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University (14 Nevsky Str., Kaliningrad 236041, Russian Federation)

² Clinical and Diagnostic Outpatient Clinic, Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region (74 Klinicheskaya Str., Kaliningrad 236016, Russian Federation)

Corresponding author: Svetlana A. Doktorova, e-mail: svdoktorova96@gmail.com

ABSTRACT

Background. Pharmacoepidemiological studies play a key role in optimizing pharmacotherapy for various diseases. In particular, significant progress in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA) necessitates a detailed analysis of the consumption of disease-modifying antirheumatic drugs. The current therapeutic concept for these conditions focuses on achieving and maintaining long-term remission, which positions methotrexate (MTX) as a first-line agent characterized by high effectiveness, safety and advantageous pharmaco-economic profiles.

Objective: To investigate the characteristics of MTX use in real clinical practice among patients with RA and PsA during outpatient medical care.

Material and methods. The study comprised two parts: a retrospective cross-sectional analysis of MTX consumption dynamics in 2018, 2020, and 2023 via ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical classification, ATC; defined daily dose, DDD) methodology, and a longitudinal, non-interventional, pharmacoepidemiological study conducted in 2023 using the medical information system "BARS. Healthcare".

Results. The ATC/DDD analysis demonstrated a significant increase in MTX consumption among patients with RA and PsA: from 302,428.6 to 319,114.3 DDDs per 1,000 patients per year for RA, and from 28,157.1 to 310,771.6 DDDs per 1,000 patients per year for PsA in 2018 and 2023, respectively. The most frequently prescribed dose of MTX was 15 mg/week. The primary therapeutic combination for 55.8% of patients was "MTX + nonsteroidal anti-inflammatory drugs", with 32.7% of patients also receiving glucocorticoids (GCs) as part of this combination. The study identified a high frequency of prescriptions for proton pump inhibitors, GCs, and cholecalciferol, highlighting the activity of diseases under consideration, potential complications, and the necessity for the prevention of clinically significant drug interactions.

Conclusions. The conducted study confirmed that MTX remains the main drug for the treatment of RA and PsA. The ATC/DDD analysis demonstrated a significant increase in MTX consumption in recent years, correlating with its therapeutic effectiveness and accessibility. The high frequency of concomitant prescriptions underscores the complexity of treating RA and PsA and the need for an interdisciplinary approach to ensure safety and efficacy of the therapy.

KEYWORDS

drug consumption, methotrexate, rheumatic diseases, pharmacoepidemiology, ATC/DDD methodology, disease-modifying antirheumatic drugs

For citation

Doktorova S.A., Grabovetskaya Yu.Yu., Zuev A.V., Aksenova-Sorokhtei J.N., Rafalskiy V.V. Analysis of methotrexate use practice in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (1): 33–41 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.273>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Метотрексат (МТ) является препаратом первой линии для лечения ревматоидного артрита (РА) и псориатического артрита (ПсА) благодаря высокой эффективности и благоприятному профилю безопасности
- ▶ Фармакоэпидемиологические исследования демонстрируют тенденции потребления лекарственных средств и паттерны назначения среди пациентов с ревматологическими заболеваниями

Что нового дает статья?

- ▶ С помощью ATC/DDD-анализа показано значительное увеличение потребления МТ у пациентов с РА и ПсА в Калининградской обл. в период с 2018 по 2023 гг.
- ▶ Основная терапевтическая комбинация у 55,8% пациентов – «МТ + нестероидные противовоспалительные препараты», что подчеркивает необходимость комплексного подхода в лечении
- ▶ Отмечена необходимость назначения МТ в терапевтических дозах, достигающих 25 мг/нед, для более эффективного контроля заболеваний и минимизации дополнительных рисков, связанных с комбинированной терапией

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Результаты исследования могут помочь в разработке практических рекомендаций для более эффективного использования МТ в клинической практике
- ▶ Понимание паттернов назначения препаратов поможет в оптимизации фармакотерапии с высоким уровнем коморбидности

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Methotrexate (MTX) is a first-line treatment for rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA) due to its high efficacy and favorable safety profile
- ▶ Pharmacoepidemiological studies demonstrate drug consumption trends and prescribing patterns among patients with rheumatological diseases

What are the new findings?

- ▶ Using ATC/DDD analysis a significant increase in MTX consumption for RA and PsA patients in the Kaliningrad Region of Russia between 2018 and 2023 was shown
- ▶ The main therapeutic combination in 55.8% of patients was "MTX + non-steroidal anti-inflammatory drugs", which emphasize the need for a comprehensive approach to treatment
- ▶ A need to prescribe MTX in therapeutic doses reaching 25 mg/week for more effective disease control and minimizing additional risks associated with combination therapy was noted

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The results of the study may help in developing practical recommendations for more effective use of MTX in clinical practice
- ▶ Understanding prescribing patterns will help in optimizing pharmacotherapy with high levels of comorbidity

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Исследования использования лекарственных средств (ЛС) являются одним из важных направлений для оптимизации фармакотерапии различных заболеваний [1]. Существенный прогресс в лечении ревматоидного артрита (РА) и псориатического артрита (ПсА) приводит к необходимости анализа потребления и назначений базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в популяции [2, 3].

Метотрексат (МТ) является препаратом первой линии у пациентов с РА и ПсА ввиду его высокой эффективности, безопасности и выгодных фармакоэкономических характеристик [4, 5]. В настоящее время накоплено значительное число исследований, которые подтверждают важную позицию МТ в современной фармакотерапии. В частности, установлена высокая частота использования МТ у пациентов с РА и ПсА как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими БПВП, глюкокортикостероидами (ГКС) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [6–8].

В связи с этим не теряют актуальности фармакоэпидемиологические аналитические и описательные исследования потребления МТ, позволяющие установить закономерности и разработать предложения по оптимизации применения данного препарата [1]. Для изучения особенностей использования ЛС в реальной клинической практике могут применяться как качественные, так и количественные подходы. Одним из инструментов фармакоэпидемиологической оценки является АТС/DDD-анализ (англ. Anatomical Therapeutic Chemical classification, АТС; defined daily dose, DDD), позволяющий объективно сравнить количественное потребление ЛС в различных регионах и странах в определенные временные интервалы [9]. Методология DDD, в свою очередь, дает возможность измерять и сравнивать потребление ЛС независимо от дозы и формы выпуска путем нормализации данных до установленной суточной дозы. В клинической практике эта система используется в фармакоэпидемиологических исследованиях для мониторинга тенденций в назначении ЛС, оценки рациональности фармакотерапии, а также формирования национальных и международных рекомендаций [10].

Цель – изучить особенности использования МТ в реальной клинической практике у пациентов с РА и ПсА на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Исследование проводили на базе ГБУЗ КО «Областная клиническая больница» и ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница» (г. Калининград, Калининградская обл., Россия). На каждого пациента, включенного в исследование, заполняли индивидуальную регистрационную карту с внесением демографических данных (возраст, пол), кода заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), проводимой терапии, зарегистрированных нежелательных реакций (НР), случаев коррекции фармакотерапии, клинически значимых лекарственных взаимодействий (ЛВ).

Источники данных / Data sources

Для поиска релевантных данных использовалась медицинская информационная система «БАРС. Здравоохранение» (АО «БАРС Групп», Россия)¹ в составе регионального сегмента Единой госу-

дарственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) Калининградской обл. (КО). Классификацию используемых ЛС и определение DDD проводили с помощью АТС/DDD Index 2023 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [11].

Этапы исследования / Study stages

Исследование состояло из двух частей, которые были основаны на сплошном анализе данных пациентов с РА и ПсА, получающих МТ в режиме монотерапии в качестве терапии БПВП, а также комбинации МТ + ГКС, МТ + НПВП и МТ + ГКС + НПВП.

Первая часть представляла собой ретроспективное исследование поперечного среза, спланированное для выявления динамики потребления МТ в регионе. Анализ проводили во временные периоды с 1 января 2018 г. по 31 декабря 2018 г., с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2020 г. и с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2023 г., которые были выбраны с целью сравнительного АТС/DDD-анализа назначений и потребления МТ в популяции.

Вторая часть – лонгитудинальное неинтервенционное фармакоэпидемиологическое исследование, включающее период с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2023 г.

Критерии включения и исключения / Inclusion and non-inclusion criteria

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов 18 лет и старше;
- подписание информированного согласия на обработку персональных данных;
- установленный диагноз «ревматоидный артрит» согласно критериям ACR 1997 г. и/или ACR/EULAR² 2010 г. (коды по МКБ-10: M05.3, M05.8, M05.9, M06.0, M06.8, M06.9) или установленный диагноз «псориатический артрит» в соответствии с критериями CASPAR (англ. CIASSification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. (коды по МКБ-10: M07.2, M07.3, L40.5);
- применение МТ в качестве БПВП.

В анализ не включали пациентов, получающих другие БПВП, а именно синтетические (лефлуномид, гидроксихлорохин, азатиоприн, сульфасалазин), биологические и таргетные синтетические БПВП и их комбинации, на момент исследования.

АТС/DDD-анализ // ATC/DDD analysis

Для расчета общего потребления МТ по АТС/DDD-системе использовали следующие формулы:

$$Q = (\sum_{i=1}^n D_i \times t_i) / 7, \\ N_{DD} = Q / DDD,$$

где Q – количество потребленного МТ; n – число пациентов; D_i – недельная доза у 1 пациента; t_i – длительность назначения МТ у 1 пациента (сут); N_{DD} – число установленных суточных доз; DDD = 2,5 мг.

Для расчета относительного потребления МТ на 1000 пациентов в год и 1000 населения в год в КО применяли формулы:

$$N_{DD} (1000 \text{ пациентов/год}) = N_{DD} \times 1000 / N_{КО}, \\ N_{DD} (1000 \text{ населения/год}) = N_{DD} \times 1000 / P_{КО},$$

где N_{КО} – общее число больных с исследуемым заболеванием в КО; P_{КО} – численность взрослого населения в КО.

¹ <https://bars.group/directions/medicinskaya-informacionnaya-sistema/>.

² ACR (англ. American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов; EULAR (англ. European Alliance of Associations for Rheumatology) – Европейский альянс ревматологических ассоциаций.

Статистический анализ / Statistical analysis

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel (Microsoft, США), Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Для анализа количественных признаков применяли методы описательной статистики, в частности для оценки центральной тенденции рассчитывали среднее арифметическое значение, медиану и моду. Для оценки разброса значений относительно среднего арифметического использовали стандартную ошибку среднего значения, минимальное и максимальное значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Характеристика пациентов / Patient characteristics

В ходе выполнения первой части исследования были изучены данные пациентов с РА и ПсА, получающих МТ в качестве БПВП. Их количество в 2018, 2020 и 2023 гг. составило 592, 474, 787 и 142, 156, 260 соответственно. Из них в исследование включены 184, 134 и 364 пациента с РА и 76, 104, 167 пациентов с ПсА, соответствующих критериям включения/исключения, для указанных интервалов времени. Дубликаты документов и повторяющиеся записи исключали из анализа (табл. 1). Средний возраст пациентов с РА составил 60,3±22,2 года (18–86 лет, медиана 63 года), с ПсА – 52,1±13,1 года (19–79 лет, медиана 53 года) в анализируемых временных периодах.

Динамика потребления МТ / MTX consumption dynamics

Согласно ATC/DDD Index B03 стандартная дневная доза (DDD) для МТ (L04AX03) составляет 2,5 мг для парентерального и перорального применения и не менялась в течение периода наблюдения. Данные для изучения потребления и использования ЛС по методологии ATC/DDD могут быть представлены в виде подсчета N_{DDD} на 1000 пациентов в год, N_{DDD} на 1000 населения в год, N_{DDD} на 100 койко-дней и N_{DDD} на 1 жителя в год [12]. Население КО, по данным Росстата, в 2018 г. составило 1 002 187 человек, в 2020 г. – 1 018 624 человека, в 2023 г. – 1 032 343 человека, около 80% –

взрослое население [13]. Таким образом, получены следующие значения N_{DDD} на 1000 населения в год:

- для РА: 2018 г. – 356,7; 2020 г. – 697,4; 2023 г. – 2137,9;
- для ПсА: 2018 г. – 64,7; 2020 г. – 150,3; 2023 г. – 444,2.

Для расчета значений N_{DDD} , отнесенных к количеству пациентов с соответствующими заболеваниями, использовали эпидемиологические данные по заболеваемости РА и ПсА в КО. Заболеваемость РА распределялась следующим образом: в 2018 г. – 1,18 случая на 1000 взрослого населения; в 2020 г. – 2,2 случая; в 2023 г. – 6,7 случая. Использование показателей заболеваемости по РА позволило рассчитать количество N_{DDD} МТ на 1000 пациентов в год: 2018 г. – 302 428,6; 2020 г. – 317 028,6; 2023 г. – 319 114,3 (рис. 1).

Согласно данным по заболеваемости ПсА, в КО отмечалась тенденция к росту показателя в периоды наблюдения: в 2018 г. – 0,23 случая на 1000 взрослого населения; в 2020 г. – 0,53 случая, в 2023 г. – 1,43 случая. Учитывая это, АТC/DDD-анализ показал увеличение количественного потребления МТ среди пациентов с ПсА: 2018 г. – 28 157,1; 2020 г. – 283 657,0; 2023 г. – 310 771,6 на 1000 пациентов в год (см. рис. 1).

Терапия БПВП / DMARD therapy

Пациенты с РА

В ходе второй части исследования проводили анализ всех случаев назначения, отмены, изменения дозы МТ у пациентов с РА в 2023 г. (n=364), также фиксировали и анализировали сопутствующую терапию. Наиболее часто (в 43,4% случаев) назначалась доза МТ 15 мг/нед, средняя доза составляла 15,3±4,4 мг/нед. Максимальную дозу 25 мг/нед получали 8% пациентов из исследуемой выборки. На рисунке 2а представлено распределение назначаемых доз МТ. Монотерапию МТ получали 5,2% пациентов, в комбинации с ГКС – 6,3%, в комбинации с НПВП – 55,8%, в комбинации с ГКС и НПВП – 32,7%.

Нами отслеживались все случаи изменения терапии БПВП у пациентов с РА, в которых в первую очередь отмечалось назначе-

Таблица 1. Количество и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Number and demographic characteristics of patients included in the study

Параметр / Parameter	Год / Year		
	2018	2020	2023
Ревматоидный артрит / Rheumatoid arthritis			
Общее число пациентов, обратившихся за медицинской помощью, n / Total number of patients attending for medical care, n	592	474	787
Число пациентов, включенных в исследование, n / Number of patients included in the study, n	184	134	364
Пол, n (%) / Gender, n (%)			
мужской / male	30 (16,3)	27 (20,1)	53 (14,6)
женский / female	154 (83,7)	107 (79,9)	311 (85,4)
Средний возраст, лет / Mean age, years	59,4±28,7	59,5±26,8	62,1±11,3
Псориатический артрит / Psoriatic arthritis			
Общее число пациентов, обратившихся за медицинской помощью, n / Total number of patients attending for medical care, n	142	156	260
Число пациентов, включенных в исследование, n / Number of patients included in the study, n	76	104	167
Пол, n (%) / Gender, n (%)			
мужской / male	32 (42,1)	41 (39,4)	54 (32,3)
женский / female	44 (57,9)	63 (60,6)	113 (67,7)
Средний возраст, лет / Mean age, years	52,2±12,3	51±13,3	53,2±13,6

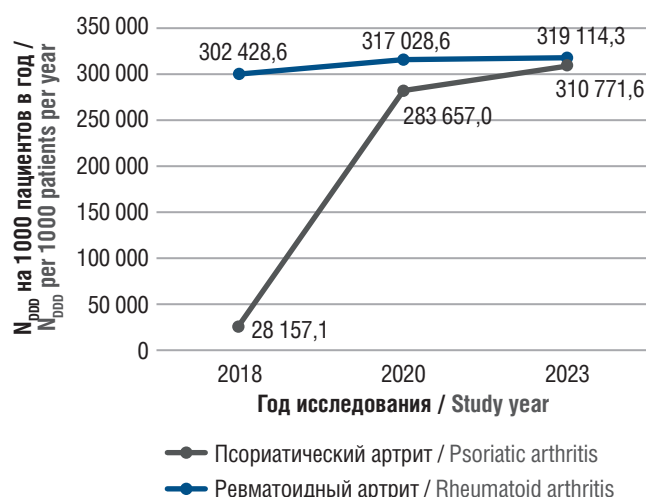


Рисунок 1. Динамика потребления метотрексата у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом в 2018, 2020 и 2023 гг. в Калининградской обл.

N_{DDD} – число установленных суточных доз

Figure 1. Dynamics of methotrexate consumption by patients with rheumatoid and psoriatic arthritis in 2018, 2020 and 2023 in Kaliningrad Region

N_{DDD} – number of defined daily doses

ние или отмена МТ. Установлено, что у 43,7% больных в течение 1 года терапия БПВП не изменялась, у 25,8% произошло изменение дозы МТ (снижение в 80,9% случаев, повышение в 19,1% случаев), у 19,2% выполнен переход с терапии МТ на лечение другими БПВП, изменение пути применения МТ произошло у 1,5% больных, 9,8% пациентам рекомендован другой путь введения и проведена коррекция дозы МТ. Изменение терапии БПВП в связи с отменой или назначением МТ распределилось следующим образом: в 42,9% случаев – отмена других синтетических БПВП и назначение МТ, в 57,1% – отмена МТ и назначение другого БПВП. Главным образом смена терапии БПВП происходила в связи с низкой эффективностью или непереносимостью данного вида лечения.

При анализе сопутствующей фармакотерапии установлено, что наиболее часто используемыми группами ЛС были следующие: НПВП (85,7%), средства для лечения кислотозависимых заболеваний (81,3%), колекальциферол (48,4%) и ГКС (43,7%). Среди ЛС, применяющихся для лечения кислотозависимых заболеваний, чаще назначался омепразол (68,1%). Большинству пациентов НПВП были рекомендованы на выбор: любой селективный или неселективный НПВП (n=173) с обязательным применением ингибитора протонной помпы (ИПП) при выборе неселективного ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ); для 63 пациентов предпочтение отдавалось селективным НПВП (преимущественно ингибиторам ЦОГ-2). Наиболее часто назначали нимесулид (23%), мелоксикам (21%), целекоксиб (19%), напроксен (18%) в категории «любой НПВП». Менее 5% назначений включали эторикоксиб, ацеклофенак, диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, этодолак, декскетопрофен и лорноксикам в той же категории. Также у 9 пациентов проводилась комбинированная противовоспалительная и анальгетическая терапия: любой НПВП и парацетамол/трамадол (n=6), любой НПВП и амитриптилин/дулоксетин (n=2), а также любой НПВП и габапентин (n=1).

В качестве профилактики и лечения остеопороза были рекомендованы и назначены препараты группы бисфосфонатов и колекальциферол. В 48,4% случаев назначался колекальциферол в режиме монотерапии на курсовой прием, у 11% пациентов среди назначений были комбинации бисфосфонатов и колекальцифе-

рола. Среди других ЛС были отмечены рекомендации по лечению сердечно-сосудистых (n=17; 4,7%) и метаболических (n=16; 4,4%) заболеваний, подагры (n=3; 0,8%), болезней щитовидной железы (n=3; 0,8%). Данные по сопутствующей терапии у пациентов с РА обобщены и представлены в **таблице 2**.

Потенциальные ЛВ выявлены у 93% включенных пациентов, однако указания на развитие НР вследствие ЛВ не были отражены в медицинской документации. Наибольший процент возможных ЛВ приходился на комбинации МТ + НПВП + ИПП (n=277; 82,2%), а также МТ + НПВП (n=41; 12,2%) (**рис. 3**).

Пациенты с ПсА

Исследование терапии БПВП у пациентов с ПсА показало, что МТ назначался 167 (59,6%) больным из общей выборки (n=260) в 2023 г. Структура назначений других БПВП распределилась следующим образом: 27,4% пациентам терапия не назначалась ввиду отсутствия необходимых обследований для постановки диагноза и выбора БПВП (23%), наличия противопоказаний (злокачественное новообразование, прегравидарная подготовка) (6%) и недостаточного контроля заболевания на монотерапии НПВП (71%). У 29 (25,7%) больных зарегистрирована непереносимость и/или неэффективность МТ и других БПВП в анамнезе. Другой синтетический БПВП (сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин, гидроксихлорохин) использовался у 35 (31%) пациентов в качестве стартовой терапии при постановке диагноза. Также применялись генно-инженерные биологические препараты (устекинумаб (2), рисанкизумаб (1), секукинумаб (2), адалимумаб (1), этанерцепт (1)) у 7 (6,2%) пациентов, таргетный БПВП (упадацитиниб) – у 2 (1,8%). В 5,3% случаев в представленных выписках информация о назначенной терапии не была отображена.

Комбинированную терапию МТ + ГКС получали 2,4% больных, МТ + НПВП – 91%, МТ + ГКС + НПВП – 2,4%, монотерапию МТ – 4,2% пациентов с ПсА. Комбинация МТ с другими БПВП в представленной выборке не рекомендовалась.

Установлено, что наиболее часто (у 36,5% пациентов) назначалась доза МТ 15 мг/нед, средняя доза составляла 14,9±4,62 мг/нед. Максимальную дозу 25 мг/нед получали 7,2% пациентов из исследуемой выборки. На **рисунке 2b** представлено структурное распределение назначенных доз МТ в интервалах от 5 до 25 мг/нед пациентам с ПсА.

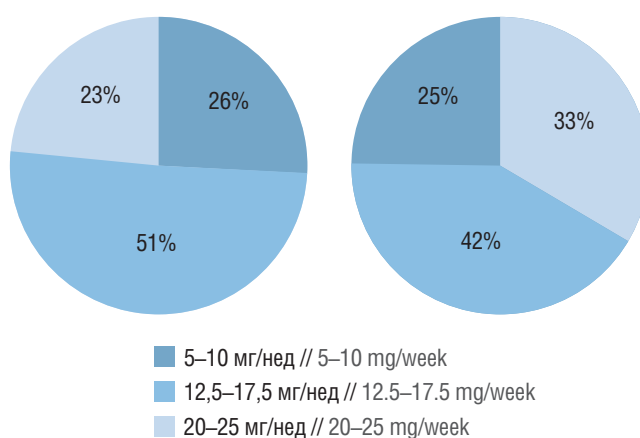


Рисунок 2. Структура распределения назначенных доз метотрексата в 2023 г.:

a – пациентам с ревматоидным артритом (n=364); **b** – пациентам с псориатическим артритом (n=167)

Figure 2. Distribution pattern of prescribed methotrexate doses in 2023;

a – patients with rheumatoid arthritis (n=364); **b** – patients with psoriatic arthritis (n=167)

Таблица 2. Назначения сопутствующих препаратов одновременно с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом (n=364)

Table 2. Administration of concomitant medications concurrently with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (n=364)

Фармакотерапевтическая группа / Pharmacotherapeutic group	Название препарата / Drug name	Код АТХ / ATC code	Число пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)
Средства для лечения кислотозависимых заболеваний / Medicines for acid-dependent diseases	Омепразол / Omeprazole	A02BC01	248 (68,1)
	Пантопризол / Pantoprazole	A02BC02	26 (7,1)
	Любые ИПП* / Any PPIs*	н/п // n/a	20 (5,5)
Средства для лечения функциональных нарушений ЖКТ, аминокислоты и их производные / Medicines for functional GI tract disorders, amino acids and their derivatives	Адеметионин / Ademetionine	A16AA02	6 (1,7)
Глюкокортикостероиды / Glucocorticoids	Преднизолон / Prednisolone	H02AB06	107 (28,8)
	Метилпреднизолон / Methylprednisolone	H02AB04	44 (12,1)
Нестероидные противовоспалительные препараты / Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Нимесулид / Nimesulide	M01AX17	24 (6,6)
	Мелоксикам / Meloxicam	M01AC06	11 (3,0)
	Напроксен / Naproxen	M01AE02	23 (6,3)
	Эторикоксиб / Etoricoxib	M01AH05	12 (3,3)
	Любые НПВП** / Any NSAIDs**	н/п // n/a	173 (47,5)
	Любые селективные (ЦОГ-2) НПВП*** / Any selective (COX-2) NSAIDs***	н/п // n/a	63 (17,3)
Анальгетики / Analgesics	Трамадол / Tramadol	N02AX02	7 (1,9)
	Парацетамол / Paracetamol	N02BE01	
	Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid	N02BA01	
Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей / ингибиторы костной резорбции // Medicines influencing bone structure and mineralization / inhibitors of bone resorption	Любые бисфосфонаты**** + колекальциферол / Any bisphosphonates**** + cholecalciferol	н/п // n/a	40 (11,0)
	Колекальциферол / Cholecalciferol	A11CC05	176 (48,4)
Минеральные добавки, витамины группы В, препараты железа, периферические вазодилататоры / Mineral supplements, B vitamins, iron preparations, peripheral vasodilators	Калия аспарагинат + магния аспарагинат / Potassium aspartate + magnesium aspartate	A12CX	17 (4,7)
	Бенфотиамин + пиридоксин / Benfotiamine + pyridoxine	A11DB	
	Железа сульфат + аскорбиновая кислота / Iron sulfate + ascorbic acid	B03AA07	
	Железа глюконат + марганца глюконат + меди глюконат / Iron gluconate + manganese gluconate + copper gluconate	B03AE10	
Миорелаксанты / Muscle relaxants	Толперизон / Tolperisone	M03BX04	4 (1,1)
	Тизанидин / Tizanidine	M03BX02	12 (3,3)
Антидепрессанты / Antidepressants	Амитриптилин / Amitriptyline	N06AA09	8 (2,2)
	Дулоксетин / Duloxetine	N06AX21	4 (1,1)
Гиполипидемические средства / Hypolipidemic agents	Аторвастатин / Atorvastatin	C10AA05	12 (3)
Стимулятор репарации тканей / Tissue repair stimulator	Глюкозамин + хондроитина сульфат / Glucosamine + chondroitin sulfate	M09AX	7 (1,9)
Комбинированная противовоспалительная и анальгетическая терапия / Combined anti-inflammatory and analgesic therapy	Любой НПВП** + антидепрессант / Any NSAID** + antidepressant	н/п // n/a	6 (1,6)
	Любой НПВП** + анальгетик / Any NSAID** + analgesic	н/п // n/a	2 (0,5)
	Любой НПВП** + ПЭП / Any NSAID** + AED	н/п // n/a	1 (0,3)
Другие лекарственные средства / Other medicinal products	—	—	60 (16,5)

Примечание. АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИПП – ингибиторы протонной помпы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; ПЭП – противосудорожный препарат; н/п – неприменимо. * ИПП на выбор (омепразол, рабепразол, эзомепразол, пантопризол). ** НПВП на выбор (любые селективные или неселективные). *** Селективные НПВП (преимущественно целекоксиб, нимесулид, эторикоксиб, мелоксикам, лорноксикам). **** Бисфосфонаты и другие средства, влияющие на структуру и минерализацию костей, на выбор (алендроновая кислота, ибандроновая кислота, золендроновая кислота, деносуаб).

Note. ATC – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; GI – gastrointestinal; PPIs – proton pump inhibitors; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX-2 – cyclooxygenase-2; AED – antiepileptic drug; n/a – not applicable. * PPIs of choice (omeprazole, rabeprazole, esomeprazole, pantoprazole). ** NSAIDs of choice (any selective or non-selective). *** Selective NSAIDs (mainly celecoxib, nimesulide, etoricoxib, meloxicam, lornoxicam). **** Bisphosphonates and other agents affecting bone structure and mineralization of choice (alendronic acid, ibandronic acid, zoledronic acid, denosumab).

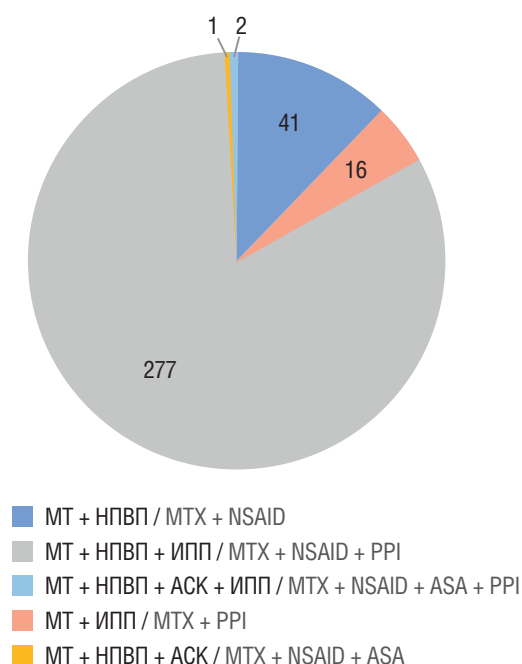


Рисунок 3. Структура потенциальных лекарственных взаимодействий метотрексата (MT) с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ингибиторами протонной помпы (ИПП), ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов с ревматоидным артритом (всего 337 взаимодействий)

Figure 3. Structure of potential drug interactions of methotrexate (MTX) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), proton pump inhibitors (PPI), acetylsalicylic acid (ASA) in patients with RA (a total of 337 interactions)

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

ATC/DDD-анализ является распространенной методологией фармакоэпидемиологических исследований и предусматривает проведение количественной оценки потребления ЛС в разных регионах и в различные временные интервалы [1, 9, 12, 14]. На сегодняшний день опубликовано ограниченное количество исследований, описывающих потребление БПВП с использованием ATC/DDD-подхода у больных ревматологического профиля. Проведенный нами анализ показал значительное увеличение применения MT среди пациентов как с РА, так и с ПсА в период с 2018 по 2023 гг. в КО.

Динамика роста N_{DDD} свидетельствует об увеличении использования MT на амбулаторном этапе, что может быть обусловлено высокой эффективностью препарата, его относительно хорошей переносимостью и доступностью, а также ростом общего числа пациентов с зарегистрированными РА и ПсА. Несмотря на явную тенденцию увеличения абсолютного числа N_{DDD} при РА, отмечается небольшое повышение относительного числа N_{DDD} на 1000 пациентов, что свидетельствует о росте в большей степени числа больных с установленным диагнозом РА, чем количества назначений MT. Картина потребления MT среди пациентов с ПсА демонстрирует более значительный рост как абсолютных, так и относительных показателей N_{DDD} . Это позволяет сделать вывод об увеличении числа назначений MT пациентам на фоне более медленного прироста заболеваемости ПсА в период с 2018 по 2023 гг.

Сходная тенденция к росту потребления MT отмечается и в других исследованиях. Так, в работе X.M. Jin et al. определено, что применение MT при РА увеличилось с 67,2 на 1000 пациентов в день в 2005 г. до 86,5 на 1000 пациентов в день в 2006 г. [8]. Наряду с MT также выросло потребление других традиционных БПВП, таких как гидроксихлорохин, сульфасалазин и лефлуномид [8]. По

данным K. Almutairi et al., использование БПВП при РА увеличилось с 1,45 до 3,19 на 1000 населения в день за 1995–2014 гг. [15]. MT – один из наиболее часто используемых БПВП у пациентов с РА в Кореи (57,9%) и Канаде (62%), что подтверждают проведенные ранее исследования [16, 17]. В Германии продемонстрирован рост назначений данного препарата на 37% в период с 2004 по 2011 гг., а в 2011 г. MT был самым назначаемым ЛС для пациентов с РА (4,76%), тогда как азатиоприн (1,72%) и сульфасалазин (1,20%) занимали следующие позиции [7]. Согласно данным исследования, проведенного в период с 2004 по 2015 гг. в США, на долю MT приходилось 80,6% назначений в качестве стартовой терапии больным ПсА [18]. В работе L.A. Anghel et al. изучены паттерны назначений БПВП среди пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, среди которых также рассматривались РА и ПсА: исследование показало значительные колебания числа назначений MT, которое снизилось с 31,12% в 2011 г. до 14,92% в 2012 г., а затем вновь возросло до 30,79% к 2014 г. [3].

Комбинированная терапия, включающая MT, НПВП, ГКС и другие БПВП (синтетические, таргетные синтетические и биологические), является одной из самых часто назначаемых вследствие терапевтической эффективности и хорошей переносимости у пациентов с высокой активностью РА [19, 20]. По результатам нашего исследования, в 2023 г. наиболее распространенной схемой лечения РА оказалась комбинация MT + НПВП (55,8%), что согласуется с данными о необходимости комплексного подхода к терапии воспалительных артритов [21]. При ПсА такую комбинацию получали 91% больных. Это подчеркивает сходство в терапевтических подходах к лечению РА и ПсА, при котором НПВП играют важную роль в купировании симптомов болезней и контроле воспалительного процесса [22, 23]. В то же время комбинация MT + ГКС при РА и ПсА назначалась 6,3% и 2,4% пациентам соответственно. Монотерапия MT была наименее популярна (5,2% при РА, 4,2% при ПсА), что указывает на необходимость дополнительной терапии для улучшения клинического исхода. Анализ, проведенный в Австралии, продемонстрировал, что из 1059 пациентов с РА 17% получали комбинацию MT + ГКС, в частности пероральный преднизолон [24].

Важно отметить, что большинство пациентов (43,4% с РА, 36,5% с ПсА) в нашем исследовании получали дозу MT 15 мг/нед, что сопровождалось необходимостью продолжения приема НПВП и ГКС и увеличивало риски, связанные с полипрагмазией. Таким образом, отмечена важность назначения MT в дозах до 25 мг/нед для достижения целей лечения и снижения ряда осложнений, ассоциированных с комбинированной терапией.

Пациентам с РА и ПсА часто назначают сопутствующую терапию, включающую НПВП, препараты для лечения кислотозависимых заболеваний, ГКС и витамин D. В нашей работе 93% больных получали комбинации MT, НПВП и ИПП, что согласуется с целями противовоспалительной терапии и профилактики НПВП-ассоциированных гастро- и энтеропатий при назначении неселективных НПВП [25]. Однако это увеличивает риски возникновения ЛВ, а применение любых НПВП на выбор (в частности, напроксена, диклофенака, кетопрофена) может приводить к нарушению выведения MT путем почечного клиренса [26–28]. Клинически значимые ЛВ также могут возникать при терапии комбинациями MT + ИПП (омепразол, пантопразол), анальгетиками (ацетилсалициловая кислота) и противосудорожными препаратами (габапентин) [29]. Высокий уровень сопутствующих назначений подчеркивает сложность и коморбидность данных состояний, а также необходимость оценки и предупреждения потенциальных ЛВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенный анализ практики назначений МТ при РА и ПсА показал высокую частоту применения данного препарата. С 2018 по 2023 гг. потребление МТ при РА возросло с 302 428,6 до 319 114,3 N_{DD} на 1000 пациентов в год. В то же время данные для ПсА подтвердили рост потребления с 28 157,1 до 310 771,6 N_{DD} на 1000 пациентов в 2018 и 2023 гг. соответственно. Эта разница в динамике применения МТ между РА и ПсА может свидетельствовать об активном использовании МТ в терапии ПсА, где наблюдается более стремительный рост как абсолютных, так и относительных показателей на фоне постепенно нарастающей заболеваемости ПсА в КО.

Кроме того, исследование продемонстрировало, что потенциальные ЛВ возникают у 93% пациентов с РА, получающих терапию МТ. Клинически значимыми являются комбинации МТ с НПВП и ИПП: МТ + НПВП + ИПП (82,2%), МТ + НПВП (12,2%). Необходимость в сопутствующей терапии и возникновение ЛВ подчеркивают важность внимательной оценки применения других ЛС с целью обеспечения безопасности и эффективности лечения.

Следует отметить, что методология АТС/DDD является эффективным инструментом для количественной оценки потребления ЛС в различных странах и регионах, а также для анализа изменений во временной перспективе. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований и разработки рекомендаций по оптимизации лечения пациентов с РА и ПсА.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.09.2024 В доработанном виде: 14.10.2024 Принята к печати: 18.10.2024 Опубликована онлайн: 21.10.2024	Received: 09.09.2024 Revision received: 14.10.2024 Accepted: 18.10.2024 Published online: 21.10.2024
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Исследование было поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» (научный проект № 123102600004-1)	The study was supported by funds provided through the Russian Federal Strategic Academic Leadership Program "Priority 2030" at Immanuel Kant Baltic Federal University (project No. 123102600004-1)
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (1): 33–9.
Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Pharmacoepidemiology: from theory to practice. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (1): 33–9 (in Russ.).
2. Bilgin E., Duran E., Bolek E.C., et al. AB0742 conventional synthetic DMARDs in psoriatic arthritis – changing practice in biologic era: real-life results from HURBIO-PsA registry. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (Suppl. 1): 1667.1. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.4735>.
3. Anghel L.A. Utilization patterns of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with autoimmune rheumatic diseases.

Farmacia. 2019; 67 (1): 184–92. <http://doi.org/10.31925/farmacia.2019.1.25>.
4. Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Метотрексат в лечении ревматоидного артрита и псориатического артрита. *Лечащий врач*. 2020; 7: 42–51. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.12.42.002>.
Chichasova N.V., Lila A.M. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Lechaschi vrach*. 2020; 7: 42–51 (in Russ.). <https://doi.org/10.26295/OS.2020.12.42.002>.
5. Насонов Е.Л., Ами́рджа́нова В.Н., Олю́нин Ю.А. и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61 (4): 435–49. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-435-449>.
Nasonov E.L., Amirjanova V.N., Olyunin Y.A., et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-

- Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61 (4): 435–49 (in Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-435-449>.
6. Ng B., Chu A., Khan M.M. A retrospective cohort study: 10-year trend of disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents use in patients with rheumatoid arthritis at Veteran Affairs Medical Centers. *BMJ Open*. 2013; 3 (4): e002468. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002468>.
7. Fassmer A.M., Garbe E., Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany. *Pharmacol Res Perspect*. 2016; 4 (5): e00254. <http://doi.org/10.1002/prp2.254>.
8. Jin X.M., Lee J., Choi N.K., et al. Utilization patterns of disease-modifying antirheumatic drugs in elderly rheumatoid arthritis patients. *J Korean Med Sci*. 2014; 29 (2): 210–6. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.210>.
9. Зиганшина Л.Е., Марсумова Д.Р., Кучаева А.В. и др. АТC/DDD-классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качественная клиническая практика*. 2004; 1: 28–33. Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kurchaeva A.V., et al. ATC/DDD-classification system in pharmacoepidemiological studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika / Good Clinical Practice*. 2004; 1: 28–33 (in Russ.).
10. Elseviers M., Wettermark B., Almarsdóttir A.B., et al. Drug utilization research: methods and applications. Wiley-Blackwell; 2016: 536 pp.
11. ATC/DDD Index. Norwegian Institute of Public Health WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L04AX03&showdescription=yes (accessed 16.07.2024).
12. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Norwegian Institute of Public Health WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ (accessed 16.07.2024).
13. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Калининградской области. Население. URL: <https://39.rosstat.gov.ru/population> (дата обращения 16.07.2024). The territorial body of the Federal State Statistics Service for the Kaliningrad Region. Population. Available at: <https://39.rosstat.gov.ru/population> (in Russ.) (accessed 16.07.2024).
14. Hollingworth S., Kairuz T. Measuring medicine use: applying ATC/DDD methodology to real-world data. *Pharmacy*. 2021; 9 (1): 60. <https://doi.org/10.3390/pharmacy9010060>.
15. Almutairi K., Nossent J., Preen D., et al. POS0632 The longitudinal associations of methotrexate and biologic use on hospital admission for rheumatoid arthritis patients in Western Australia population (1995–2014). *Ann Rheum Dis*. 2021; 80 (Suppl. 1): 554. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.3230>.
16. Won S., Cho S.K., Kim D., et al. Update on the prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Korea and an analysis of medical care and drug utilization. *Rheumatol Int*. 2018; 38 (4): 649–56. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3925-9>.
17. Khraishi M., Ivanovic J., Zhang Y., et al. Real-world utilization of methotrexate or prednisone co-therapy with etanercept among Canadian patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35 (11): 2025–33. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1636543>.
18. Lee M.P., Lii J., Jin Y., et al. Patterns of systemic treatment for psoriatic arthritis in the US: 2004–2015. *Arthritis Care Res*. 2018; 70 (5): 791–6. <https://doi.org/10.1002/acr.23337>.
19. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (7): 1108–23. <https://doi.org/10.1002/art.41752>.
20. Tarp S., Jorgensen T.S., Furst D.E., et al. Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 48 (6): 958–66. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.002>.
21. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 685–99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
22. Gottlieb A., Merola J.F. Psoriatic arthritis for dermatologists. *J Dermatolog Treat*. 2020; 31 (7): 662–79. <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2019.1605142>.
23. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (5): 1060–71. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
24. Montag K., Gingold M., Boers A., Littlejohn G. Disease-modifying antirheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. *Intern Med J*. 2011; 41 (6): 450–5. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02240.x>.
25. Каратеев А.Е., Ермакова Ю.А., Березюк А.Н., Соловьева Е.С. Метотрексат и ингибиторы протонной помпы: имеется ли негативное фармакологическое взаимодействие? *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (6): 662–5. Karateev A., Ermakova Yu.A., Berezyuk A.N. Methotrexate and proton pump inhibitors: are there any negative pharmacological effects? *Scientific and Practical Rheumatology*. 2013; 51 (6): 662–5 (in Russ.).
26. Iwaki M., Shimada H., Irino Y., et al. Inhibition of methotrexate uptake via organic anion transporters OAT1 and OAT3 by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40 (6): 926–31. <http://doi.org/10.1248/bpb.b16-00970>.
27. Tracy T., Krohn K., Jones D., et al. The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 42 (2): 121–5. <https://doi.org/10.1007/bf00278469>.
28. Bagatini F., Blatt C.R., Maliska G., et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51 (1): 29–39. <http://doi.org/10.1590/S0482-50042011000100003>.
29. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Метотрексат-РОНЦ®. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0f1ca4f4-7407-4900-85de-e873e382f622 (дата обращения 16.07.2024). Instructions for medical use of the drug Methotrexate-RONC®. The State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0f1ca4f4-7407-4900-85de-e873e382f622 (in Russ.) (accessed 16.07.2024).

Сведения об авторах / About the authors

Докторова Светлана Алексеевна / Svetlana A. Doktorova – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>. WoS ResearcherID: JCP-1160-2023. Scopus Author ID: 57918372500. eLibrary SPIN-code: 9741-7548. E-mail: svdoktorova96@gmail.com.

Грабовецкая Юлия Юрьевна / Yulia Yu. Grabovetskaya – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>. Scopus Author ID: 57222427083.

Зуев Андрей Викторович, д.м.н., проф. / Andrey V. Zuev, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1315-7931>. eLibrary SPIN-code: 1095-2338.

Аксенова-Сорохтей Юлия Николаевна, к.ю.н., доцент / Julia N. Aksenova-Sorokhtei, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2391-840X>. WoS ResearcherID: V-2867-2017. Scopus Author ID: 36150403000. eLibrary SPIN-code: 4671-3241.

Рафальский Владимир Витальевич, д.м.н., проф. / Vladimir V. Rafalskiy, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>. WoS ResearcherID: G-3172-2013. Scopus Author ID: 15023010400. eLibrary SPIN-code: 9424-2840.