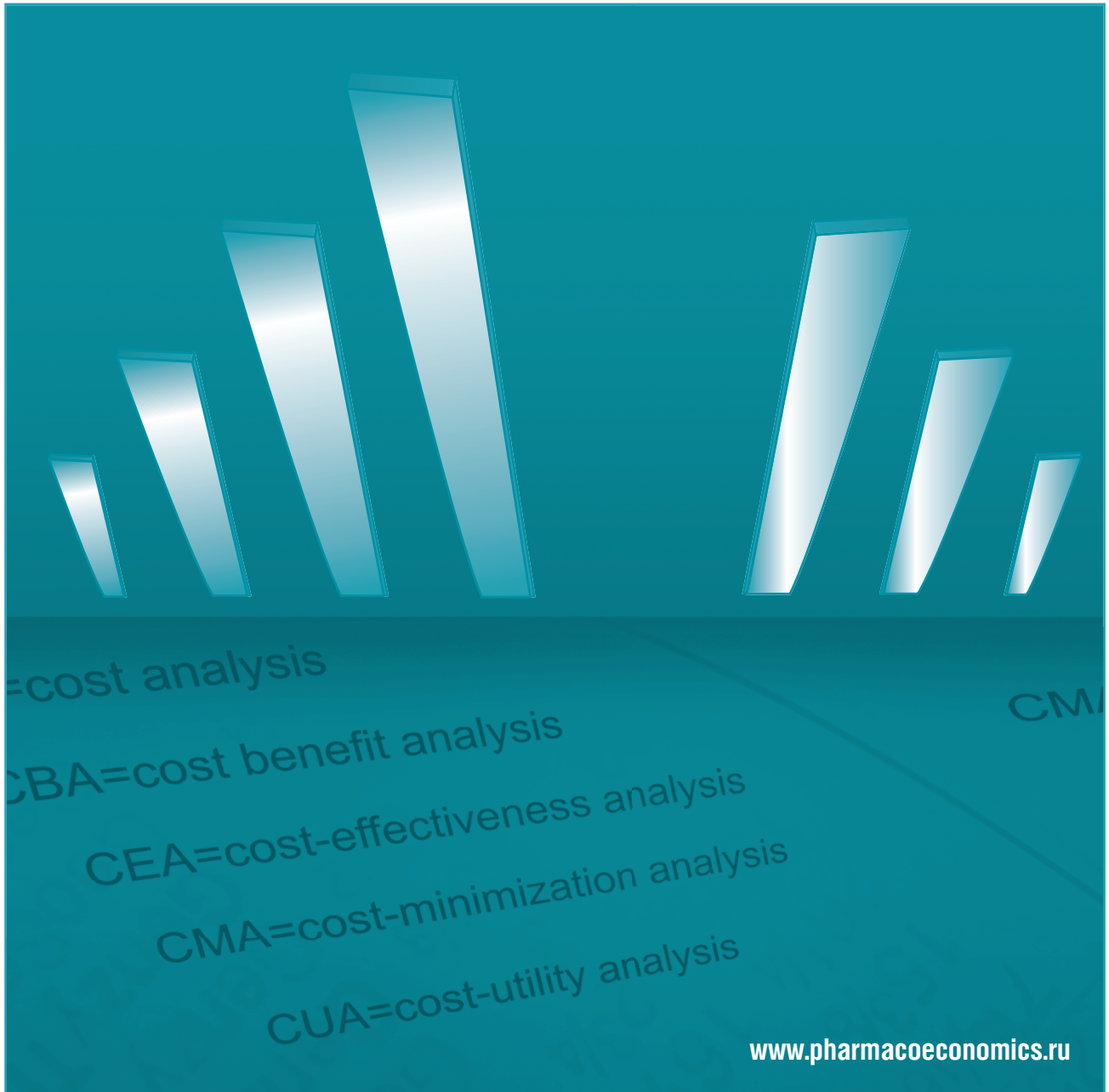


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



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.

FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2026 Vol. 19 No. 1

№1

Том 19

2026



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.316>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях на метотрексат: ретроспективный анализ в Российской Федерации

С.А. Стефанова, Я.Д. Белоусова, В.В. Рафальский

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

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Метотрексат (МТ) является широко назначаемым препаратом с выраженными противовоспалительным и противоопухолевым эффектами. Однако его использование сопряжено с рисками развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инфекционных осложнений и гематологических нарушений. Настоящее исследование посвящено анализу спонтанных сообщений о НР в Российской Федерации (РФ), связанных с применением МТ, что подчеркивает важность фармаконадзора для обеспечения безопасности фармакотерапии.

Цель: изучить частоту регистрации и структуру НР, развившихся при применении МТ, путем ретроспективного анализа спонтанных сообщений автоматизированной информационной системы Росздравнадзора в РФ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в период с 2019 по 2024 гг. в федеральной базе «Фармаконадзор» Росздравнадзора. Для корректного сравнения между регионами выполнен расчет частот развития изучаемых событий на 100 тыс. населения.

Результаты. В период с 2019 по 2024 гг. в РФ зарегистрировано 2508 случаев спонтанных сообщений о НР и/или неэффективности МТ. Наиболее частыми НР были поражения ЖКТ (24,4%), сочетанные реакции (21,9%) и неэффективность препарата (15,1%). Пациенты мужского пола и старше 60 лет статистически значимо имели более высокий риск летальных исходов. Аллергические реакции в 51,7% случаев завершались исходом «выздоровление без последствий», при реакциях со стороны ЖКТ и нервной системы наблюдался исход «улучшение состояния» (48,1% и 60,4% соответственно), тогда как гематотоксические и инфекционные осложнения были связаны с более высоким риском летального исхода (18,2% и 23,6% соответственно).

Заключение. Необходимость тщательного мониторинга и рационального применения МТ для обеспечения безопасности терапии подтверждается как национальными, так и международными данными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

фармаконадзор, метотрексат, нежелательные реакции, спонтанные сообщения, EudraVigilance, FAERS, VigiBase

Для цитирования

Стефанова С.А., Белоусова Я.Д., Рафальский В.В. Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях на метотрексат: ретроспективный анализ в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2026; 19 (1): 122–132. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.316>.

Spontaneous reports of adverse reactions to methotrexate: retrospective analysis in the Russian Federation

S.A. Stefanova, Ya.D. Belousova, V.V. Rafalskiy

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

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

ABSTRACT

Background. Methotrexate (MTX) is a widely prescribed medication known for its pronounced anti-inflammatory and anti-tumor effects. However, its use is associated with risks of adverse drug reactions (ADRs) including gastrointestinal tract, infectious and haematological complications. This study analyzes spontaneous reports on ADRs to MTX in Russia, highlighting the importance of pharmacovigilance in ensuring the safety of pharmacotherapy.

Objective: To examine the frequency and structure of ADRs that occurred following MTX administration through a retrospective analysis of spontaneous reports from the automated information system of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) in Russia.

Material and methods. A retrospective analysis of spontaneous reports registered from 2019 to 2024 in the Pharmacovigilance federal database (Roszdravnadzor) was conducted. To ensure accurate comparisons across regions, the incidence rates of the studied events were calculated per 100,000 population.

Results. Between 2019 and 2024, a total of 2508 spontaneous reports concerning ADRs and/or MTX inefficacy were registered in Russia. The most frequent ADRs included gastrointestinal disorders (24.4%), combined reactions (21.9%), and drug inefficacy (15.1%). Male patients and those over 60 years of age had a statistically significantly higher risk of fatal outcomes. Allergic reactions resulted in “recovery without sequelae” in 51.7% of cases, while “condition improvement” was observed in gastrointestinal and neurological reactions (48.1% and 60.4%, respectively). Conversely, hematologic toxicity and infectious complications were associated with a higher risk of fatal outcomes (18.2% and 23.6%, respectively).

Conclusion. Both national and international data confirm the need for meticulous monitoring and rational use of MTX to ensure therapeutic safety.

KEYWORDS

pharmacovigilance, methotrexate, adverse drug reactions, spontaneous reports, EudraVigilance, FAERS, VigiBase

For citation

Stefanova S.A., Belousova Ya.D., Rafalskiy V.V. Spontaneous reports of adverse reactions to methotrexate: retrospective analysis in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19 (1): 122–132 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.316>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Метотрексат (MT) является широко применяемым противовоспалительным и противоопухолевым препаратом с установленным профилем безопасности
- ▶ Исследования показывают, что частота и спектр нежелательных реакций (НР) на MT могут варьироваться в зависимости от нозологической группы и индивидуальных особенностей пациентов

Что нового дает статья?

- ▶ Установлены статистически значимые различия в исходах НР в зависимости от пола, возраста и типа поражения органов и систем, что расширяет существующие представления о безопасности MT

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Результаты исследования обосновывают необходимость персонализированного подхода к назначению MT с учетом выявленных факторов риска развития НР
- ▶ Полученные данные могут быть использованы для разработки дифференцированных стратегий фармаконадзора, оптимизации режимов дозирования и мониторинга, что потенциально улучшит безопасность и эффективность фармакотерапии

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Methotrexate (MTX) is a widely used anti-inflammatory and anti-tumor drug with an established safety profile
- ▶ The frequency and spectrum of adverse drug reactions (ADRs) to MTX are shown to vary depending on the nosological group and individual patient characteristics

What are the new findings?

- ▶ The study found statistically significant differences in ADR outcomes according to gender, age, and system-organ class, which adds to existing knowledge on MTX safety

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

- ▶ The study results highlight the need for an individualized approach to prescribing MTX, taking the identified ADR risk factors into account
- ▶ The findings may be used to develop differentiated pharmacovigilance strategies, optimize dosing and monitoring regimens, and potentially improve the safety and efficacy of pharmacotherapy

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Изучение безопасности фармакотерапии, включающей метотрексат (MT), представляет собой важное направление современной медицины. Данный препарат, обладая выраженными противовоспалительными и противоопухолевыми эффектами, находит широкое применение в различных областях, в частности таких, как ревматология, онкология и дерматология [1–3]. Однако его использование связано с рисками развития нежелательных реакций (НР), которые могут включать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), легких, инфекционные осложнения, гематологические нарушения и прочие явления [4, 5].

В работе D.H. Solomon et al. отмечено, что у пациентов, получающих низкие дозы MT, риск развития НР значительно выше по сравнению с группой плацебо [6]. В исследуемой группе общий риск НР составил 87%, в то время как в группе плацебо – 81,5% (отношение рисков 1,17; 95% доверительный интервал 1,10–1,25) [6]. Более того, потенциальные лекарственные взаимодействия MT также требуют тщательного мониторинга и оценки безопасности терапии [7–9].

Одним из перспективных инструментов для выявления НР на лекарственные препараты, изучения их особенностей и частоты развития в различных популяциях пациентов является анализ национальных и международных баз данных фармаконадзора (ФНЗ). ФНЗ служат ключевым элементом

системы обеспечения безопасности лекарственных средств, направленным на выявление, оценку и предотвращение НР [10]. Анализ данных из международных систем, таких как VigiBase¹, EudraVigilance Data² и Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS)³, также свидетельствует о значительном количестве сообщений о НР, связанных с терапией МТ.

Цель – изучить частоту регистрации и структуру НР, развившихся при применении МТ, путем ретроспективного анализа спонтанных сообщений автоматизированной информационной системы Росздравнадзора в РФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проведен ретроспективный анализ исходных данных спонтанных сообщений о развитии НР и неэффективности препарата при применении МТ, зарегистрированных в период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2024 г. в федеральной базе данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора.

Режимы анализа / Analysis modes

Автоматический режим

Для интерпретации в автоматическом режиме использовали оригинальный алгоритм, разработанный на языке Python, с помощью которого рассчитывали показатели общего количества спонтанных сообщений, числа первичных и повторных сообщений ежегодно за анализируемый период, определяли структуру по графе «Регион отправителя», вычисляли относительное число сообщений на 100 тыс. населения для отдельных регионов.

Ручной режим

В ручном режиме присвоены категории для следующих показателей: пол, НР, показания для применения, роль препарата, исход. Выполнено распределение по возрастным группам. Для классификации терапевтических показаний использовали медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности (англ. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)⁴. Инструмент MedDRA позволяет документировать, стандартизировать медицинскую терминологию и осуществлять контроль безопасности лекарственных средств и продуктов медицинского назначения [11].

Сравнение между регионами / Comparison between regions

Анализ количества спонтанных сообщений по регионам включал расчет частот развития изучаемых событий на 100 тыс. населения в каждом регионе с целью проведения корректного сравнения между ними, учитывая различия в численности населения. Для этого применяли формулу:

$$N = N_{cc} \times 100\,000 / P_{per},$$

где N_{cc} – общее количество спонтанных сообщений в регионе; P_{per} – среднегодовая численность населения региона.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.7.1 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные представлены абсолютными значениями и процентными долями, 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Апостериорные сравнения проводили с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Частота регистрации спонтанных сообщений / Rate of spontaneous report registration

За анализируемый период (2019–2024 гг.) в РФ было зарегистрировано 2508 случаев спонтанных сообщений о развитии НР или неэффективности при применении МТ, которые распределились следующим образом: в 2019 г. – 174, в 2020 г. – 285, в 2021 г. – 462, в 2022 г. – 356, в 2023 г. – 388, в 2024 г. – 490. Из общего количества сообщений в каждом году также проанализированы такие категории НР, как первичные и повторные случаи (табл. 1).

Представляет интерес оценка частоты подачи спонтанных сообщений о НР при применении МТ из различных субъектов РФ. Всего зарегистрировано 1927 сообщений из 77 регионов и городов. В 581 случае анализ полей базы данных не позволил идентифицировать регион, поэтому такие извещения относились к категории «нераспознанные регионы». Учитывая, что существуют значительные отличия по количеству населения, проведен расчет относительного показателя – количество НР в расчете на 100 тыс. населения. Самое высокое значение выявлено для Республики Бурятия (6,89 случая на 100 тыс. населения), г. Севастополя (5,88) и г. Москвы (5,39), Иркутской области (4,68) и Алтайского края (4,3). Таким образом, расчет частот развития изучаемых событий позволяет провести объективное и корректное сравнение с учетом численности населения каждого региона (рис. 1).

Половозрастные характеристики пациентов / Age- and gender-related patient characteristics

Медиана возраста пациентов в изучаемой популяции составила 46 лет (в интервале от 1 мес до 96 лет), из них: младше 1 года – 11 (0,4%), 1–17 лет – 703 (28,0%), 18–44 года – 330 (13,2%), 45–59 лет – 477 (19,0%), 60–74 года – 552 (22,0%), 75 лет и старше – 77 (3,1%). Среди всех спонтанных сообщений 358 (14,3%) записей были без указания возраста пациента. Таким образом, большинство больных, у которых были заре-

¹ <https://www.vigiaccess.org>.

² <https://www.adrreports.eu/en/index.html>.

³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>.

⁴ <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/russian/welcome>.

Таблица 1. Соотношение первичных и повторных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях или неэффективности терапии при применении метотрексата

Table 1. Ratio of initial to repeated spontaneous reports of adverse drug reactions or ineffective treatment with methotrexate

Год / Year	Всего случаев, n / Total cases, n	Первичные, n (%) / Initial, n (%)	Повторные, n (%) / Repeated, n (%)
2019	174	166 (95,4)	8 (4,6)
2020	285	260 (91,23)	25 (8,77)
2021	462	433 (93,72)	29 (6,28)
2022	356	334 (93,82)	22 (6,18)
2023	388	357 (92,01)	31 (7,99)
2024	490	462 (94,29)	28 (5,71)
Итого / Total	2155*	2012	143

Примечание. * Расхождение количества проанализированных спонтанных сообщений с ежегодным числом зарегистрированных связано с отсутствием значений «первичное» или «повторное» в ряде строк исходной базы данных.

Note. * The discrepancy between the number of spontaneous reports analysed and the annual number of registered reports is due to the absence of “initial” or “repeat” values in a number of lines of the original database.

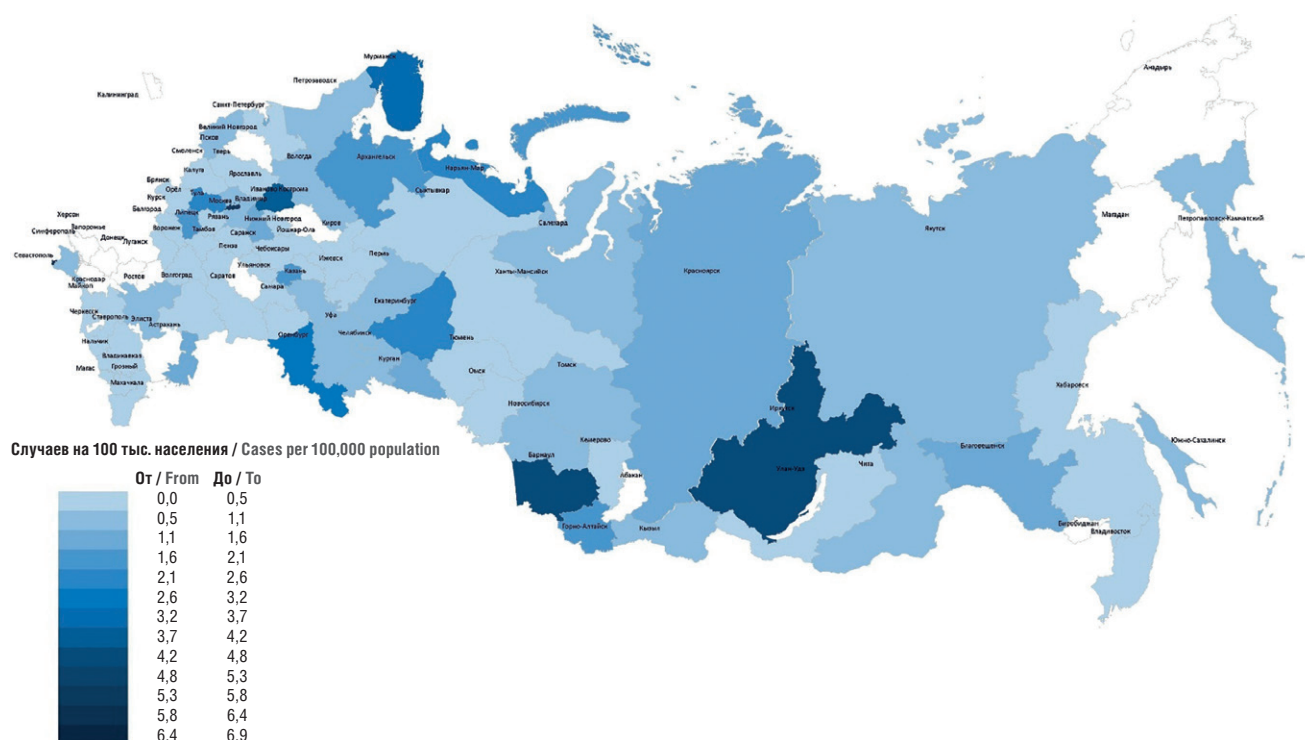


Рисунок 1. Распределение частоты регистрации спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций и неэффективности при назначении метотрексата в разных регионах Российской Федерации

Figure 1. Frequency of spontaneous reports of adverse drug reaction development and ineffectiveness during methotrexate prescription in different regions of the Russian Federation

гистрированы НР, относились к возрастным группам 1–17 лет и 60–74 года. Данные представлены на **рисунке 2**.

Анализ гендерной информации соответствующих полей спонтанных сообщений позволил установить, что НР, связанные с применением МТ, чаще развивались у пациентов женского пола (66,5%), в то время как мужской пол был указан в 24,0% извещений. В некоторых случаях пол пациента был скрыт (0,4%) или отмечен как «неизвестно» (1,5%), 7,6% случаев не имели записи в строке.

Исходы / Outcomes

При анализе данных поля «Исход» выделено шесть возможных значений со следующим распределением случаев: «улучшение состояния» (40,4% от числа всех зарегистриро-

ванных случаев), «выздоровление без последствий» (30,9%), «состояние без изменений» (12,9%), «смерть» (3,6%), «выздоровление с последствиями» (0,3%) и «неизвестно» (11,9%) (**табл. 2**). Таким образом, более 70% случаев при развитии НР или случаев неэффективности МТ завершились благоприятным исходом для пациентов.

Серьезность НР / ADR severity

Анализ критерия «Серьезность НР» всегда представляет особый интерес как для клиницистов, так и для других участников системы ФНЗ. В исходной базе данных идентифицировано 2508 описаний, которые распределились следующим образом: «клинически значимое событие» – 1745 (69,6%), «смерть» – 74 (3%), «угроза жизни» – 143 (5,7%), «госпи-

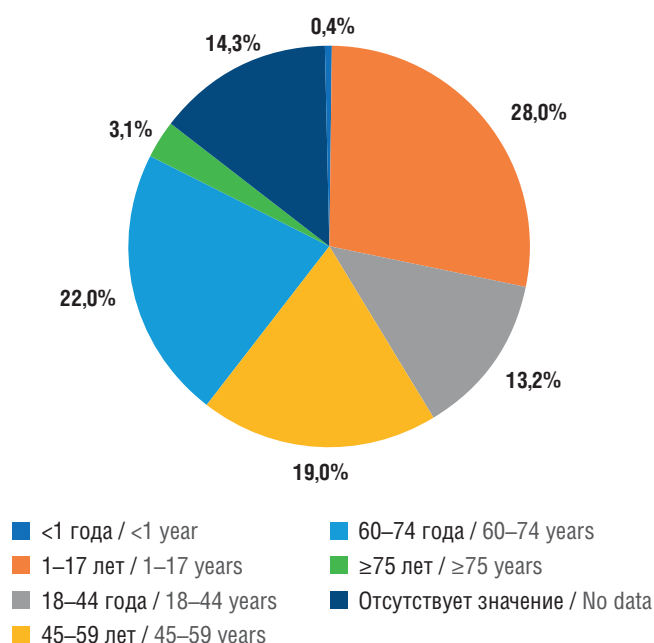


Рисунок 2. Распределение пациентов в разных возрастных группах по данным спонтанных сообщений, связанных с терапией метотрексатом

Figure 2. Distribution of patients in different age groups in relation to spontaneous reports of methotrexate therapy

тализация или ее продление» – 168 (6,7%), «инвалидность/нетрудоспособность» – 16 (0,6%) и «неприменимо» – 361 (14,4%) (табл. 3).

Роль МТ в развитии НР / Role of MTX in ADR development

Для определения роли препарата в развитии НР и неэффективности терапии врачи использовали три возможных значения: «подозреваемый», «сопутствующий» и «взаимодействующий». При анализе данных по МТ установлено, что в большинстве сообщений препарат отмечен как «подозреваемый» (94,6%), а как «сопутствующий» и «взаимодействующий» – в 5,3% и 0,1% случаев соответственно (табл. 4).

Поражение отдельных органов и систем / Damage to certain organs and systems

С целью оценки НР по преимущественному вовлечению систем и органов сформированы группы, объединяющие реакции с поражением ЖКТ, почек, печени, системы кроветворения и нервной системы, отдельно выделяли аллергические реакции и инфекционные осложнения. Категория «другие» включала НР, в которые одновременно вовлекались несколько органов и систем, а также редкие реакции. Наиболее часто регистрировались реакции со стороны ЖКТ (24,4%), неэффективность препарата выявлена в 15,1% случаев и сочетанные НР в категории «другие» – в 21,9% случаев (табл. 5).

Реже встречались сообщения об аллергических реакциях, НР со стороны нервной системы, гематотоксических и гепато-

Таблица 2. Исходы при развитии нежелательных реакций или случаев неэффективности метотрексата

Table 2. Outcomes of adverse reactions or ineffectiveness of methotrexate

Исход / Outcome	Число сообщений, n (%) / Number of reports, n (%)	95% ДИ / 95% CI
Улучшение состояния / Improved condition	1013 (40,4)	38,5–42,3
Выздоровление без последствий / Recovery without consequences	774 (30,9)	29,1–32,7
Состояние без изменений / Condition not changed	325 (12,9)	11,7–14,3
Неизвестно / Unknown	298 (11,9)	10,6–13,2
Выздоровление с последствиями / Recovery with consequences	8 (0,3)	0,1–0,6
Смерть / Death	90 (3,6)	2,9–4,4
Всего / Total	2508 (100,0)	-

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 3. Распределение значений критерия «Серьезность» для нежелательных реакций, развившихся на фоне терапии метотрексатом

Table 3. Distribution of severity scores for adverse drug events occurring during methotrexate therapy

Категория / Category	Число сообщений, n (%) / Number of reports, n (%)	95% ДИ / 95% CI
Клинически значимое событие / Clinically significant event	1745 (69,6)	67,7–71,4
Неприменимо / Not applicable	361 (14,4)	13,0–15,8
Госпитализация и ее продление / Hospitalisation and its continuation	168 (6,7)	5,8–7,7
Угроза жизни / Life threatening	143 (5,7)	4,8–6,7
Смерть / Death	74 (3,0)	2,3–3,7
Инвалидность/нетрудоспособность // Disability/incapacity to work	16 (0,6)	0,4–1,0
Врожденные аномалии / пороки развития // Congenital anomalies/malformations	1 (0,0)	0,0–0,2
Всего / Total	2508 (100,0)	-

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 4. Распределение значений в спонтанных сообщениях, описывающих роль препарата при развитии нежелательных реакций на фоне приема метотрексата

Table 4. Distribution of values in spontaneous reports describing the role of the drug in the development of adverse reactions to methotrexate administration

Категория / Category	Число сообщений, n (%) / Number of reports, n (%)	95% ДИ / 95% CI
Подозреваемый / Suspect	2373 (94,6)	93,7–95,5
Сопутствующий / Related	132 (5,3)	4,4–6,2
Взаимодействующий / Interacting	3 (0,1)	0,0–0,3
Всего / Total	2508 (100,0)	-

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 5. Распределение нежелательных реакций по преимущественному поражению отдельных органов и систем органов на фоне терапии метотрексатом

Table 5. Distribution of adverse events by predominant organ and organ system damage during methotrexate therapy

Категория / Category	Число сообщений, n (%) / Number of reports, n (%)	95% ДИ / 95% CI
НР со стороны ЖКТ / GIT ADRs	612 (24,4)	22,7–26,1
Другие / Other	550 (21,9)	20,3–23,6
Неэффективность препарата / Ineffectiveness of drug	379 (15,1)	13,7–16,6
Аллергические реакции / Allergic reactions	296 (11,8)	10,6–13,1
НР со стороны нервной системы / ADRs from nervous system	217 (8,7)	7,6–9,8
Гематотоксические реакции / Haematotoxic reactions	198 (7,9)	6,9–9,0
Гепатотоксические реакции / Hepatotoxic reactions	193 (7,7)	6,7–8,8
Инфекционные осложнения / Infectious complications	55 (2,2)	1,7–2,8
Нефротоксические реакции / Nephrotoxic reactions	8 (0,3)	0,1–0,6
Всего / Total	2508 (100,0)	-

Примечание. ДИ – доверительный интервал; НР – нежелательные реакции; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Note. CI – confidence interval; ADRs – adverse drug reactions; GIT – gastrointestinal tract.

токсических реакциях – в 11,8%, 8,7%, 7,9%, 7,7% случаев соответственно. Информация об инфекционных осложнениях и нефротоксических реакциях, связанных с применением МТ, определялась нечасто – 2,2% и 0,3% случаев соответственно.

Показания к назначению МТ / Indications for MTX use

Представляет интерес анализ показаний для назначения МТ у пациентов при развитии НР на фоне приема препарата. В большинстве сообщений фигурировали диагнозы ревматологического профиля (56,1%), из них наибольшую долю составили ревматоидный артрит (809; 57,5%), системный ювенильный идиопатический артрит (300; 21,3%), псориатический артрит/спондилоартрит (109; 7,8%). Реже в показаниях выявляли онкологические (4,3%), дерматологические (2,1%) и гастроэнтерологические (0,3%) заболевания. В 33,1% случаев информация в спонтанных сообщениях не позволяла установить показания для назначения МТ. К отдельной категории отнесены показания «профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (1,1%), «использование препарата по неизвестным показаниям» (1,3%) и «другие» (1,7%) (табл. 6).

Общая оценка факторов риска развития НР / General assessment of risk factors for ADR development

Собранные данные позволили выявить и оценить факторы риска развития НР на фоне приема МТ (табл. 7). При анализе возраста и пола установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$): зарегистрированный исход «смерть» у пациен-

тов мужского пола составил 6,8%, женского пола – 2,1%, тогда как «улучшение состояния» выявлено у женщин чаще, чем у мужчин (45,6% и 40,9% соответственно). НР, отмеченные у пациентов пожилого возраста, в 8,9% случаев завершались неблагоприятным исходом «смерть», что статистически значимо выше по сравнению с другими возрастными группами.

С клинической точки зрения важным является изучение исходов НР в зависимости от их типа или вовлеченности определенных систем или органов, а также анализ исходов после фиксирования случаев неэффективности препарата (табл. 8). Так, с исходом «смерть» наиболее часто ассоциировались инфекции, гематологические нарушения и нефротоксичность (23,6%, 18,2%, 12,5% соответственно). В то же время при реакциях со стороны печени, ЖКТ, нервной системы и аллергических НР такой исход фиксировали гораздо реже (2,1%, 0,7%, 0,9% и 1,4% соответственно).

Значительная часть аллергических реакций заканчивалась исходом «выздоровление без последствий» (51,7%), тогда как гепато- и гематотоксические НР реже приводили к данному исходу (22,9% и 15,7% соответственно). Исход «выздоровление с последствиями» практически не наблюдался для всех категорий НР, что указывает на редкость таких событий. Наибольшая доля неизвестных исходов отмечена при инфекционных осложнениях (45,5%) и нефротоксических реакциях (37,5%).

В зарегистрированных спонтанных сообщениях о НР со стороны нервной системы и ЖКТ значительно чаще наблюдался исход «улучшение состояния» (60,4% и 48,1% соответственно).

Таблица 6. Распределение показаний для назначения метотрексата при развитии нежелательных реакций**Table 6.** Distribution of indications for prescribing methotrexate for adverse reactions

Категория / Category	Число сообщений, n (%) / Number of reports, n (%)	95% ДИ / 95% CI
Ревматические заболевания / Rheumatic diseases	1406 (56,1)	54,1–58,0
Нет данных / No data	830 (33,1)	31,3–35,0
Онкологические заболевания / Oncological diseases	109 (4,3)	3,6–5,2
Дерматологические заболевания / Dermatological diseases	52 (2,1)	1,6–2,7
Другие / Other	43 (1,7)	1,2–2,3
Использование препарата по неизвестным показаниям / Product use in unknown indication	33 (1,3)	0,9–1,8
Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» / Prevention of graft-versus-host reactions	28 (1,1)	0,7–1,6
Гастроэнтерологические заболевания / Gastrointestinal diseases	7 (0,3)	0,1–0,6

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 7. Анализ исходов нежелательных реакций или случаев неэффективности терапии метотрексатом в зависимости от пола и возраста, n (%)**Table 7.** Analysis of outcomes of adverse reactions or ineffectiveness of methotrexate therapy by gender and age, n (%)

Показатель / Indicator	Категория / Category	Исход / Outcome					
		Выздоровление без последствий / Recovery without consequences	Выздоровление с последствиями / Recovery with consequences	Неизвестно / Unknown	Смерть / Death	Состояние без изменений / Condition not changed	Улучшение состояния / Improved condition
Пол / Gender	Женский / Female	442 (26,5)	8 (0,5)	187 (11,2)	35 (2,1) ¹	236 (14,1)	762 (45,6) ¹
	Мужской / Male	160 (26,6)	0 (0,0)	71 (11,8)	41 (6,8) ¹	83 (13,8)	246 (40,9) ¹
Возрастная группа / Age group	<1 года / <1 year	2 (18,2)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)	6 (54,5)
	1–17 лет / 1–17 years	187 (26,6)	3 (0,4)	63 (9,0) ²	11 (1,6) ³	91 (12,9) ²	348 (49,5) ²
	18–44 года / 18–44 years	96 (29,1) ⁵	1 (0,3)	52 (15,8) ^{2,4,5}	3 (0,9) ^{4,5}	57 (17,3) ^{2,4,5}	121 (36,7) ^{2,4,5}
	45–59 лет / 45–59 years	127 (26,6)	4 (0,8)	55 (11,5)	13 (2,7) ⁶	71 (14,9)	207 (43,4)
	60–74 года / 60–74 years	136 (24,6)	0 (0,0)	48 (8,7) ⁴	49 (8,9) ^{3,4,6}	68 (12,3) ⁴	251 (45,5) ⁴
	≥75 лет / ≥75 years	18 (23,4) ⁵	0 (0,0)	4 (5,2) ⁵	5 (6,5) ⁵	7 (9,1) ⁵	43 (55,8) ⁵

Примечание. * Различия показателей достоверны при $p < 0,05$: ¹ при сравнении величин между категориями «женский пол» и «мужской пол» ($p < 0,001$); ² при сравнении величин между возрастными группами 1–17 лет – 18–44 года ($p = 0,008$); ³ при сравнении величин между возрастными группами 1–17 лет и 60–74 года ($p < 0,001$); ⁴ при сравнении величин между возрастными группами 18–44 года и 60–74 года ($p < 0,001$); ⁵ при сравнении величин между возрастными группами 18–44 года и ≥75 лет ($p = 0,003$); ⁶ при сравнении величин между возрастными группами 45–59 лет и 60–74 года ($p = 0,003$).

Note. * Differences are significant at $p < 0,05$: ¹ when comparing the values between the categories “female” and “male” ($p < 0,001$); ² when comparing values between age groups 1–17 years and 18–44 years ($p = 0,008$); ³ when comparing values between age groups 1–17 years and 60–74 years ($p < 0,001$); ⁴ when comparing values between age groups 18–44 years and 60–74 years ($p < 0,001$); ⁵ when comparing values between age groups 18–44 years and ≥75 years ($p = 0,003$); ⁶ when comparing values between age groups 45–59 years and 60–74 years ($p = 0,003$).

Также следует отметить, что указанный в извещениях исход «состояние без изменений» наиболее часто наблюдался при неэффективности препарата (33,0%) и гепатотоксических реакциях (17,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

За анализируемый период в российской системе ФНЗ зарегистрировано 2508 случаев НР и/или неэффективности МТ.

Крайне интересным представляется сопоставление данного показателя с другими базами данных. В современной системе используются подробные инструменты ФНЗ, работать с которыми можно в открытом доступе [12]. В частности, извещения о НР и неэффективности терапии МТ зарегистрированы в базе FAERS, которая за период с 2019 по 2024 гг. содержала 160 407 спонтанных сообщений. В то же время в системе Всемирной организации здравоохранения Vigibase зафиксировано 104 148 извещений за рассматриваемый период. Согласно дан-

Таблица 8. Анализ исходов в зависимости от категории нежелательной реакции и неэффективности терапии метотрексатом, n (%)
Table 8. Analysis of outcomes by category of adverse reaction and ineffectiveness of methotrexate therapy, n (%)

Категория / Category	НР / ADRs								
	НР со стороны ЖКТ / GIT ADRs	Гепатотоксичность / Hepatotoxicity	Нефротоксичность / Nephrotoxicity	Гематотоксичность / Haematotoxicity	НР со стороны нервной системы / ADRs from nervous system	Инфекционные осложнения / Infectious complications	Аллергические реакции / Allergic reactions	Неэффективность препарата / Drug ineffectiveness	Другие / Other
Выздоровление без последствий / Recovery without consequences	221 (36,2)	44 (22,9)	1 (12,5)	31 (15,7)	60 (27,6)	9 (16,4)	153 (51,7)	19 (5,0)	236 (42,9)
Выздоровление с последствиями / Recovery with consequences	2 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	4 (0,7)
Неизвестно / Unknown	32 (5,2)	32 (16,7)	3 (37,5)	43 (21,7)	8 (3,7)	25 (45,5)	10 (3,4)	48 (12,7)	97 (17,6)
Смерть / Death	4 (0,7)	4 (2,1)	1 (12,5)	36 (18,2)	2 (0,9)	13 (23,6)	4 (1,4)	4 (1,1)	22 (4,0)
Состояние без изменений / Condition not changed	58 (9,5)	34 (17,7)	0 (0,0)	32 (16,2)	16 (7,4)	3 (5,5)	20 (6,8)	125 (33,0)	37 (6,7)
Улучшение состояния / Improved condition	294 (48,1)	77 (40,1)	3 (37,5)	56 (28,3)	131 (60,4)	5 (9,1)	108 (36,5)	183 (48,3)	154 (28,0)

Примечание. НР – нежелательные реакции; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Note. ADRs – adverse drug reactions; GIT – gastrointestinal tract

ным, представленным в базе EudraVigilance Data, зарегистрировано меньшее количество случаев НР и/или неэффективности терапии МТ – 73 634. Следует отметить, что международные системы собирают информацию не только из стран Европейского союза и Соединенных Штатов Америки (США), но и из регионов Африки, Азии, Океании, а также Северной и Южной Америки [13].

Показатель, выявленный нами в РФ, значительно меньше аналогичных показателей в зарубежных национальных и международных базах, однако следует учесть, что ФНЗ РФ аккумулирует данные из регионов страны и отражает вариабельность количества зарегистрированных спонтанных сообщений в зависимости от региона, что может быть связано с различиями в практике назначения и мониторинга МТ. При расчете стандартизированного показателя на 100 тыс. населения получена высокая частота регистрации НР в Республике Бурятия, г. Севастополе, г. Москве, Иркутской области и Алтайском крае, что может свидетельствовать о более активной системе мониторинга в этих регионах. Для анализа числа зарегистрированных спонтанных сообщений также использовались значения, рассчитанные на среднегодовую численность населения за период наблюдения. В США этот показатель составил 47,9 на 100 тыс. населения⁵, в то время как в РФ – 1,7 на 100 тыс. населения⁶. Подобные расхождения могут быть объяснены несколькими причинами: особенностями функционирования систем ФНЗ, а также отличиями в сложившейся практике использования МТ в разных странах.

Представленный анализ гендерных и возрастных характеристик показал, что большинство случаев развития НР и неэффективности терапии, связанные с МТ, возникали у пациентов женского пола (66,5%), а также у больных в возрасте от 18 до 74 лет (54,2%). Сходная тенденция отмечена при изучении данных системы FAERS: доля спонтанных сообщений с указанием женского пола составила 60,3%, и 39,5% случаев зарегистрировано среди пациентов в возрастной категории от 18 до 64 лет. При анализе базы данных EudraVigilance Data выявлено, что большинство НР возникали у пациентов женского пола (63,8%), а также в возрастной группе от 18 до 64 лет (46%) за анализируемый период.

Большое значение имеет поиск и выделение факторов риска, которые могут влиять как на возникновение НР и неэффективности терапии, так и на исход таких событий. В частности, в нашем исследовании возраст и пол пациентов оказались значимыми предикторами: НР у пациентов мужского пола и в возрасте от 60 до 74 лет чаще заканчивались исходом «смерть» (6,8% и 8,9% соответственно). Следует отметить, что риск возникновения НР или неэффективности терапии МТ в нашей работе оказался статистически значимо выше у пациентов женского пола на фоне меньших шансов развития неблагоприятных исходов. Ранее проведенные исследования показывают сходную тенденцию: риск развития НР в 1,5–1,7 раза выше у женщин в связи с наличием дополнительных факторов [14–16]. Выявленные предикторы требуют особого внимания при назначении терапии МТ и могут потребовать корректировки режимов дозирования или дополнительных мер по уменьшению рисков.

Проведенный анализ спонтанных сообщений в РФ показал, что наиболее часто встречались НР со стороны ЖКТ

⁵ <https://www.usa.gov/agencies/u-s-census-bureau>.

⁶ <https://rosstat.gov.ru>.

и другие сочетанные реакции с вовлечением разных органов и систем, что согласуется с данными международных баз FAERS и EudraVigilance Data, а также рандомизированных исследований [6, 17]. Токсические реакции со стороны ЖКТ встречались наиболее часто (в диапазоне от 20% до 65%) и обычно характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести, проявлялись в виде тошноты, рвоты, диареи и боли в животе [18–20]. Это подчеркивает необходимость внимательного мониторинга и профилактики таких реакций на фоне терапии МТ.

Неэффективность препарата часто развивается на фоне возникших НР, что приводит к непереносимости лечения пациентом и впоследствии – к отмене препарата [21, 22]. Некоторые исследования показывают, что непереносимость МТ встречается с частотой до 5% среди пациентов в популяции [23, 24]. В работе X. Jiang et al. отмечено, что 30–40% пациентов не достигали терапевтического эффекта и были склонны к непереносимости препарата [25]. В исследовании G. Nakafero et al. продемонстрирована частота прекращения приема МТ и лефлуномида вследствие выявленных отклонений в лабораторных анализах крови [26]. Обнаружено, что 1262 пациента, принимающих МТ в режиме низких доз, имели НР, такие как цитопения и повышение уровня печеночных трансаминаз, что явилось причиной прекращения лечения в первые 12 мес от начала терапии [26]. Анализ спонтанных сообщений системы ФНЗ РФ выявил значительное количество случаев неэффективности препарата (15,1%), в базе FAERS зарегистрировано 29,7%, что требует дальнейшего изучения с целью оптимизации терапевтических схем.

Также в нашем исследовании установлены существенные различия между типами НР и их исходами. В частности, реакции со стороны ЖКТ и нервной системы значительно чаще приводили к улучшению состояния (48,1% и 60,4% соответственно) по сравнению с реакциями со стороны кровяной системы (28,3%) и инфекционными осложнениями (9,1%). Аллергические реакции чаще завершались выздоровлением без последствий (в 51,7% случаев) по сравнению с другими типами реакций.

При анализе данных системы ФНЗ РФ отмечено, что наибольшая доля случаев НР и неэффективности терапии МТ приходилась на применение препарата у пациентов ревматологического профиля (56,1%), что согласуется с данными международных баз FAERS и EudraVigilance Data. Высокий риск возникновения подобных реакций в указанной группе

пациентов связан с ролью МТ в терапии иммуновоспалительных заболеваний и частотой его назначения, что также продемонстрировано в исследованиях потребления МТ [27–30]. Отдельно рассмотрены случаи применения МТ по неизвестным показаниям: в РФ их доля составила 1,3%, в то время как в системе FAERS этот показатель достигал 4,19% за аналогичный временной период.

Различия в частоте регистрации, возникновения, типах НР, а также в показателях неэффективности терапии между регионами и популяциями подчеркивают необходимость более активного внедрения систем ФНЗ. Особое внимание следует уделять пациентам женского пола ввиду высокого риска развития НР, а также пациентам мужского пола и пожилого возраста, которые чаще подвержены неблагоприятным исходам. Эти данные указывают на важность управления рисками для повышения эффективности и безопасности применения МТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Фармакологические особенности МТ, потенциальные лекарственные взаимодействия указывают на необходимость тщательного мониторинга НР и эффективности фармакотерапии. В проведенном исследовании выявлено значительное количество извещений о НР и неэффективности МТ среди пациентов ревматологического профиля (56,1%), что подтверждает важность применения методов ФНЗ с целью рационального использования данного препарата в режиме низких доз.

Ретроспективный анализ показал, что возраст и пол пациентов являлись значимыми факторами риска развития НР. Более того, больные мужского пола и старшей возрастной группы (пожилые) имели более высокий риск летальных исходов, что требует особого внимания при назначении терапии в данных группах. Пациенты женского пола в большей степени подвержены развитию НР, но имеют меньшую вероятность неблагоприятных исходов. Существенные различия выявлены при изучении типов НР и их исходов. В частности, реакции со стороны ЖКТ чаще приводили к улучшению состояния, тогда как инфекционные осложнения и нарушения со стороны кровяной системы ассоциировались с летальным исходом.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность совершенствования методов ФНЗ и оптимизации терапевтических схем для повышения безопасности и эффективности применения МТ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 14.05.2025 В доработанном виде: 17.09.2025 Принята к печати: 24.10.2025 Опубликована: 30.03.2026</p>	<p>Received: 14.05.2025 Revision received: 17.09.2025 Accepted: 24.10.2025 Published: 30.03.2026</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
<p>Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи</p>	<p>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</p>
Конфликт интересов	Conflict of interests
<p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов</p>	<p>The authors declare no conflict of interests</p>
Финансирование	Funding
<p>Исследование было поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» (научный проект № 123102600004-1)</p>	<p>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)</p>

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
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 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

- Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Олюнин 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>.
- Галлямова Ю.А., Асокова А.В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике. *Лечащий врач*. 2021; 5 (24): 46–51. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.11.97.010>.
- Gallyamova Yu.A., Asoskova A.V. Methotrexate in dermatology: from theory to practice. *Lechaschy vrach*. 2021; 5 (24): 46–51 (in Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2021.11.97.010>.
- Валиев Т.Т., Семенова В.В., Иконникова А.Ю. и др. Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей. *Современная онкология*. 2021; 23 (4): 622–7. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201127>.
- Valiev T.T., Semenova V.V., Ikonnikova A.Y., et al. Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: a review. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (4): 622–7. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201127>.
- Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Medicinal Chem*. 2018; 158: 502–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>.
- Общая характеристика лекарственного препарата Метотрексат. <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=64dded40fb44f13b9518d7f0&codId=P.MM.01> (дата обращения 25.03.2025).
- General characteristics of the medicinal product Methotrexate. <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=64dded40fb44f13b9518d7f0&codId=P.MM.01> (in Russ.) (accessed 25.03.2025).
- Solomon D.H., Glynn R.J., Karlson E.W., et al. Adverse effects of low-dose methotrexate: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (6): 369–80. <https://doi.org/10.7326/M19-3369>.
- Levéque D., Santucci R., Gourieux B., et al. Pharmacokinetic drug–drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4 (6): 743–50. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.57>.
- Pflugbeil S., Müller-Ladner U., Lange U. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Intern*. 2020; 40: 511–21. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04526-3>.
- Докторова С.А., Грабовецкая Ю.Ю., Стефанов М., Рафальский В.В. Повышение эффективности и безопасности использования метотрексата: фокус на лекарственные взаимодействия (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024; 12 (3): 285–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>.
- Doktorova S.A., Grabovetskaya Yu.Yu., Stefanov M., Rafalskiy V.V. Enhancing the efficacy and safety of methotrexate treatment: a focus on drug interactions (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024; 12 (3): 285–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-416>.
- Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Егорова Е.А. Разработка и внедрение в систему фармаконадзора информационных баз данных нежелательных реакций и их значение в повышении и безопасности лекарственных средств. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018; 3: 8–12. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3\(67\)-8-12](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3(67)-8-12).
- Krashennnikov A.E., Matveev A.V., Egorova E.A. Development of adverse reactions databases, their introduction into pharmacovigilance systems and significance for the drug safety improve. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2018; 3: 8–12 (in Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3\(67\)-8-12](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3(67)-8-12).
- Клабукова Д.Л., Давыдовская М.В. Внедрение международной терминологической базы MedDRA в практику фармаконадзора в Российской Федерации. *Московская медицина*. 2020; 1: 64–9.
- Klabukova D.L., Davydovskaya M.V. Implementation of the MedDRA international terminology base into the pharmacovigilance practice Russia. *Moskovskaya meditsina*. 2020; 1: 64–9 (in Russ.).
- Шубникова Е.В. Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024; 12 (3): 309–30. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>.
- Shubnikova E.V. Postmarketing surveillance: review of open sources of drug safety data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024; 12 (3): 309–30 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>.
- Fourtier A., Malriq A., Bertram, D. Open access pharmacovigilance databases: analysis of 11 databases. *Pharmaceut Med*. 2016; 30: 221–31. <https://doi.org/10.1007/s40290-016-0146-6>.
- de Vries S.T., Denig P., Ekhart C., et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: an explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85 (7): 1507–15. <https://doi.org/10.1111/bcp.13923>.
- Martin R.M., Biswas P.N., Freemantle S.N., et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 46 (5): 505–11. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x>.

16. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Женский пол как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021; 9 (2): 85–94. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-85-94>.
- Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., et al. Female gender as a risk factor for the development of drug-induced diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021; 9 (2): 85–94 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-85-94>.
17. Attar S.M. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Saudi Med J*. 2010; 31 (8): 909–15.
18. Sparks J.A., Barbhuiya M., Karlson E.W., et al. Investigating methotrexate toxicity within a randomized double-blinded, placebo-controlled trial: rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial-Adverse Events (CIRT-AE) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47 (1): 133–42. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.003>.
19. Albrecht K., Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28 (5 Suppl. 61): S95.
20. Garton M., Teoh Y.P., Watson D. Adverse events during short-and long-term exposure to low-dose weekly methotrexate for rheumatic diseases. *Rheumatol Adv Pract*. 2023; 7 (2): rkad038. <https://doi.org/10.1093/rap/rkad038>.
21. Bulatović Čalasan M., van den Bosch O.F., Creemers M.C., et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15: 1–5. <https://doi.org/10.1186/ar4413>.
22. Leon L., Rodriguez-Rodriguez L., Freitas D., et al. Long-term continuation of methotrexate therapy in giant cell arteritis patients in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 (1): 173.
23. Nalwa H.S., Prasad P., Ganguly N.K., et al. Methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis. *Transl Med Commun*. 2023; 8 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s41231-023-00142-y>.
24. Almalag H., Abouzaid H.H., Alnaim L., et al. Risk factors associated with methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients. *Open Access Rheumatol*. 2020; 12: 193–202. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S263287>.
25. Jiang X., Zeng J., Chen F., Li J. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10 (10): 10652–60. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2471>.
26. Nakafero G., Grainge M.J., Card T., et al. What is the incidence of methotrexate or leflunomide discontinuation related to cytopenia, liver enzyme elevation or kidney function decline? *Rheumatology*. 2021; 60 (12): 5785–94. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab254>.
27. Anghel L.A., Leucuta D.C., Farcas A.M., Oprean R.N. Utilization patterns of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Farmacia*. 2021; 67 (1): 184–92. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.1.25>.
28. 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. <http://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.210>.
29. 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>.
30. Tadrous M., Lončar M., Dyrda P. Utilization patterns of disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: rationale for improving the harmonization of coverage criteria. *Can J Health Technol*. 2021; 1 (8). <https://doi.org/10.51731/cjht.2021.133>.

Сведения об авторах / About the authors

Стефанова Светлана Алексеевна / Svetlana A. Stefanova – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>. WoS ResearcherID: JCP-1160-2023.

Scopus Author ID: 57918372500. eLibrary SPIN-code: 9741-7548. E-mail: svdotorova96@gmail.com.

Белюсова Яна Денисовна / Yana D. Belousova – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9333-1244>. Scopus Author ID: 57918372400.

eLibrary SPIN-code: 1441-5461.

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.