



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

**Agnieszka Bielewicz-Zielińska¹, Sławomir Jeka², Bożena Górniewicz-Brzezicka³, Beata Zwierko⁴,
Janina Drabiszczak-Piątkowska¹**¹Oddział Reumatologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu²Szpital Uniwersytecki nr 2 im. J. Biziela, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób tkanki Łącznej *Collegium Medicum*, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz³Centrum Kliniczno-Badawcze, Elbląg⁴Szpital Uniwersytecki nr 2 im. J. Biziela. Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

Methotrexat — czy zawsze bezpieczny? Opis przypadku

Methotrexate — is it always safe? A case report

STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, na którą choruje około 0,8–1% populacji. Od dziesięcioleci methotrexat jest złotym standardem terapii wśród leków modyfikujących przebieg choroby. Jest szeroko stosowany dzięki wysokiej skuteczności, względnemu bezpieczeństwu i niskiej cenie. Przerwanie leczenia następuje częściej z powodu działań niepożądanych, rzadziej z powodu braku skuteczności.

W pracy przedstawiono przypadek 59-letniej chorej z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczoną methotrexatem, u której wystąpiły poważne działania niepożądane oraz kolejno występujące powikłania. Praca ma na celu pokazanie jak niebezpieczne mogą być działania niepożądane methotrexatu, mimo że jest skutecznym, powszechnie stosowanym i w większości przypadków dobrze tolerowanym lekiem pierwszego rzutu.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 3: 184–188**Słowa kluczowe: methotrexat; zapalenie jamy ustnej; agranulocytoza**

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, na którą choruje około 0,8–1% populacji [1]. Od dziesięcioleci methotrexat jest złotym standardem terapii wśród leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCH). Jest szeroko stosowany dzięki wysokiej skuteczności, względnemu bezpieczeństwu i niskiej cenie [2]. Przerwanie leczenia następuje częściej z powodu działań niepożądanych, rzadziej z powodu braku skuteczności [3].

Reumatoidalne zapalenie stawów charakteryzuje się symetrycznym, przetrwałym, destrukcyjnym zapaleniem wielostawowym, skojarzonym z obecnością czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*), stwierdzanym w klasie IgM u 60–80% chorej populacji [4, 5]. Również

stwierdza się dodatni odczyn na obecność przeciwciał antycytrulinowych (anty-CCP, *anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies*), który występuje u 60–70% chorych na RZS [4, 5].

Za podstawowy lek w leczeniu RZS uważa się methotrexat zarówno z uwagi na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do potęgowania skuteczności biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu skojarzonym [6]. Methotrexat powinien być składową leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z aktywnym RZS [7]. Pod względem skuteczności klinicznej żaden inny lek modyfikujący przebieg choroby nie ma przewagi nad methotrexatem. Również inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) stosowane w monoterapii nie są jednoznacznie skuteczniejsze od methotrexatu

Adres do korespondencji:lek. Agnieszka Bielewicz-Zielińska
Oddział Reumatologii, Wojewódzki
Szpital Zespolony w Elblągu
e-mail:
agabielewicz@poczta.onet.pl

[8–10]. Lek zmniejsza objawy kliniczne choroby i opóźnia postęp zmian radiologicznych. Średni czas uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosi 1–2 miesiące [3]. Ponad 50% chorych leczonych methotrexatem kontynuuje terapię przez 3 lata i jest to okres dłuższy niż w przypadku innych leków modyfikujących przebieg choroby [3]. Przerwanie leczenia następuje częściej z powodu działań niepożądanych niż z powodu braku skuteczności [3]. Methotrexat podawany doustnie wchłania się głównie w proksymalnym odcinku jelita cienkiego za pośrednictwem przenośnika zredukowanych folianów 1 (RFC1, *reduced folate carrier 1*) [11]. Suplementacja kwasu foliowego może zapobiec wystąpieniu objawów toksycznych, bez wpływu na skuteczność leku [4].

Ryzyko występowania działań niepożądanych jest większe u osób w starszym wieku z uszkodzeniem wątroby lub nerek, zażywających inne leki działające hamująco na metabolizm kwasu foliowego [12].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, zwiększenie aktywności transaminaz, zakażenia, uszkodzenie szpiku kostnego, śródmiąższowe zapalenie płuc czy wypadanie włosów [12].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentkę w wieku 59 lat z 3-letnim rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów, leczoną od ponad roku methotrexatem — początkowo w dawce 10 mg raz w tygodniu, a w ostatnich dwóch miesiącach 15 mg raz w tygodniu, przyjęto na oddział reumatologii w stanie ciężkim z powodu krwawienia z błon śluzowych jamy ustnej. Przy przyjęciu stwierdzono odwodnienie, hipoglikemię, nasilone krwawienie z błon śluzowych jamy ustnej, bolesność i trudności w połykaniu, bóle stawów o średnim nasileniu, bez obrzęków. Pacjentka pierwsze objawy zaobserwowała pięć dni przed hospitalizacją. Przyznała, że niechcący mogła przyjąć dodatkową dawkę methotrexatu. Poza tym w wywiadzie chorobowym wieloletnia cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze i niedomykalność zastawki mitralnej. Chorą leczono bisoprololem, ramiprilem, torasemidem, wyżej wymienionym methotrexatem i kwasem foliowym oraz długotrwale insulinoterapią.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono z odchylenia od normy niedokrwistość (Hb 10,6 g/dl, Rbc 3,39 M/ul) oraz małopłytkowość (PLT 11 K/ul), APTT (czas kaolinowo-kefalinowy) 24,4 sek, CRP 44 mg/l, RF 410 IU/ml, OB 95, anty-CCP 72,3 RU/ml, HbA_{1c} 8,4%, glikemia 17 mg%. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej opisano wzmoczony rysunek naczyńniowy, bez zagęszczeń miąższowych i zmian ogniskowych, natomiast w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej z odchyleniem od normy opisano poszerzoną żyłę główną dolną do 2,7 cm.

Do leczenia włączono *acidum folicum* 15 mg dziennie, płyn wieloelektrolitowy, 40 mEqK⁺, 40% glukozę, pantoprazol 20 mg dwa razy na dobę dożylnie, nystatynę w zawieszynie, *calci folinas* dwa razy dziennie 2 ml w 100 ml 0,9% NaCl oraz metyloprednisolon 125 mg jeden raz dziennie przez trzy kolejne dni dożylnie, a po zakończeniu wlewów dożylnych włączono metyloprednisolon w formie doustnej 16 mg dziennie. Po zastosowanym leczeniu obserwowano u chorej stopniową poprawę dotyczącą zmian w jamie ustnej. Natomiast w kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżenie stężenia Plt do 7 K/ul, Wbc 2,39 K/UI, sód 133 mmol/l.

Zdecydowano wówczas o podaniu jednej jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz *natrium chloratum*. W kontrolnym badaniu morfologii stężenie Plt wyniosło 68 K/ul. Niepokojąco narastała leukopenia wynosząca 1,7 K/ul oraz agranulocytoza w szóstym dniu hospitalizacji. Chora nie gorączkowała. Do leczenia włączono wówczas filgastrinum (G-CSF) podskórnie 48 mln j. przez dwa kolejne dni razem z dexamethasonem trzy razy 4 mg dożylnie ze stopniową redukcją dawki. W kontrolnej morfologii uzyskano wynik leukocytów 3,96 K/ul, neutrocytów 1,53. Niestety w dziewiątym dniu hospitalizacji u chorej wystąpiły objawy neurologiczne w postaci zaburzeń mowy, mimowolnego oddania moczu, spowolnienia psychoruchowego, zaburzeń widzenia oraz gorączka i hipotensja, a w badaniach laboratoryjnych obniżone stężenie sodu do 129 mmol/l, CRP 99 mg/l, w elektrokardiogramie trigeminia.

Po konsultacji neurologicznej wykonano tomografię komputerową głowy, w której nie stwierdzono odchylenia od normy. Chorą zacewnikowano, empirycznie włączono ceftriaxon dwa razy dziennie 1,0 g dożylnie, fluconazolom jeden raz 200 mg/dobę, dexamethason dożylnie dwa razy 4 mg/dobę, 0,9% NaCl dożylnie, *enoxaparinum natrium* dwa razy dziennie 0,4 podskórnie. Wykonano również badanie echokardiograficzne serca, w którym uwidocznił się jedynie ślad płynu w osierdziu oraz umiarkowaną niedomykalność zastawki mitralnej. W ba-

daniach początkowo oznaczona prokalcytonina wynosiła 0,11 ng/ml (niskie ryzyko sepsy), po kilku godzinach 1,2 ng/ml (średnie ryzyko sepsy), troponina 0,032 ng/ml (norma 0,014).

W badaniach otrzymanych w kolejnych dniach uzyskano ujemne posiewy moczu i posiewy krwi na bakterie beztlenowe. Natomiast w posiewie krwi tlenowym na podłożu z inhibitorami antybiotyków wyhodowano *Staphylococcus epidermidis*. Po zastosowanym leczeniu stopniowo obserwowano poprawę stanu klinicznego pacjentki oraz obniżenie wartości prokalcytoniny i CRP 35 mg/l, a także ustąpienie gorączki. Mimo że według antybiogramu *Staphylococcus epidermidis* nie był wrażliwy na ceftriaxon potraktowano wyżej wymieniony drobnoustrój jako nadkażenie skórne i kierując się poprawą stanu klinicznego pacjentki oraz badań laboratoryjnych, podjęto decyzję o utrzymaniu wcześniej włączonego leczenia.

Pomimo poprawy stanu pacjentki nadal utrzymywał się niedobór sodu, a przy próbie zmniejszenia dawki dexamethasonu obserwowano hipotensję. W badaniach stężenie kortyzolu w godzinach 7.00–10.00 — 41 nmol/l (71–536), a 16.00–20.00 — 263 nmol/l (64–327), osmolalność moczu 278 mOsm/kgH₂O (171–536), osmolalność 279 nmol/l (283–295), objętość moczu dobowego 2500 ml, ACTH < 1 pg/ml (7,2–63,3 pg/ml). Pacjentkę skonsultowano endokrynologicznie. Według zaleceń włączono *hydrocortisonum* w dawce 25 mg co 6 godzin dożylnie. Przy próbie redukcji glikokortykosteroidów obserwowano hiponatremię i nasilenie objawów neurologicznych. Dlatego glikokortykosteroidy zredukowano bardzo ostrożnie. Po uzyskaniu poprawy pacjentkę wypisano do domu z zaleceniem przyjmowania metyloprednisolonu 12 mg/dobę doustnie i stopniową dalszą redukcję. Utrzymano *acidum folicum*, *torasemidum*, paracetamol oraz insulinoterapię. Zalecono również wypijanie dwóch litrów płynu dziennie oraz dosalanie posiłków, kontrolę glikemii i ciśnienia tętniczego oraz kontynuację obserwacji niewydolności kory nadnerczy w poradni endokrynologicznej.

PODSUMOWANIE

W niniejszym przypadku przedstawiono chorobę na reumatoidalne zapalenie stawów, czyli przewlekłą chorobę układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym [13]. Częstość występowania RZS dotyczy około 0,8–1% populacji, przy czym kobiety chorują około 3-krotnie częściej niż mężczyźni [1, 14].

Początek choroby przypada najczęściej na czwartą i piątą dekadę życia [14]. Zasady leczenia RZS zostały opracowane przez ekspertów *American Collage of Rheumatology* (ACR) w postaci wytycznych oraz rekomendacji *European League Against Rheumatism* (EULAR) [15]. U chorych we wczesnym okresie choroby należy stosować klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby — głównie methotrxat w monoterapii, jak zostało to zastosowane u chorej [15]. Lek ten jest antymetabolitem kwasu foliowego, hamuje reduktazę dihydrofolianową katalizującą przekształcenie dihydrofolianu w tetrahydrofolian. Wynikiem tego jest zahamowanie syntezy DNA (kwas deoksyrybonukleinowy) i pośrednio RNA (kwas rybonukleinowy). Lek wykazuje właściwości cytotoksyczne i immunosupresyjne [16]. Maksymalizacja efektów leczenia obejmuje osiągnięcie maksymalnej dawki methotrexatu w ciągu kilku tygodni i utrzymanie dawki maksymalnej 25–30 mg/tydzień [7]. Opisująca pacjentka przyjmowała dawkę średnią, nawet gdyby przez przypadek przyjęła dawkę dwa razy większą, czyli w sumie 30 mg/tydzień mieściłaby się ona nadal w wytycznych dawki docelowej. Poza tym lek był stosowany ponad rok, a u chorej nie występowały czynniki ryzyka zwiększające toksyczność methotrexatu, takie jak zaawansowana choroba nerek. Wiadomo, że klirens kreatyniny poniżej 79 ml/min zwiększa toksyczność płucną. Dlatego nie zaleca się stosowania methotrexatu, gdy przesączanie kłębuszkowe jest mniejsze niż 30 ml/min [19]. Innymi czynnikami zwiększającymi toksyczność leku jest hipoalbuminemia, która zwiększa toksyczność płucną i wątrobową oraz trombocytopenię [17]; łączne przyjmowanie więcej niż pięć innych leków oraz jednoczesne stosowanie kotrimoksazolu, probenecidu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych [21]. Pacjentka nie podawała przed włączeniem methotrexatu chorób wątroby, nowotworów, nawracających infekcji, chorób płuc, co stanowi przeciwwskazanie do włączenia methotrexatu [17]. W zakażeniach górnych dróg oddechowych zazwyczaj nie zachodzi potrzeba modyfikacji dawki methotrexatu [21]. U pacjentki również przed włączeniem methotrexatu nie stwierdzono innych przeciwwskazań jak leukopenia poniżej 3000/ul, małopłytkowość poniżej 50000/ul, choroba limfoproliferacyjna czy śródmiąższowa choroba płuc lub włóknienie płuc [18]. Chora nie nadużywała alkoholu, nie była szczepiona jednocześnie żywymi szczepionkami [21]. Chorym leczonym methotre-

xatem zaleca się szczepienie przeciw grypie i pneumokokom [21].

Jednocześnie z włączeniem methotrexatu chora przyjmowała kwas foliowy. Hamowanie syntezy puryn i pirymidyn odgrywa kluczową rolę w działaniu terapeutycznym methotrexatu w RZS. Może to odgrywać istotną rolę w działaniach niepożądanych leku [11].

Potwierdza to obserwacja, że suplementacja kwasu foliowego, choć zmniejsza częstość powikłań żołądkowo-jelitowych po methotrexacie i ogranicza toksyczny wpływ leku na wątrobę, pozostaje bez wpływu na jego skuteczność [4, 11]. Do najczęstszych działań niepożądanych methotrexatu należą między innymi zwiększenie aktywności aminotransferaz (10–43%), objawy ze strony przewodu pokarmowego (20–65%) [19]. U opisaney pacjentki objawy te nie wystąpiły, natomiast obserwowano zapalenie jamy ustnej, które stanowi 10–15% działań niepożądanych [19]. Zmiany w jamie ustnej, takie jak zapalenie dziąseł czy zapalenie błony śluzowej z bolesnymi nadżerkami lub owrzodzeniami, najczęściej występują u chorych leczonych z powodu choroby nowotworowej, stosujących duże dawki methotrexatu. U chorych na RZS najczęściej są obserwowane w przypadku omyłkowego stosowania przez pacjentów większych niż zalecane dawki lub przy braku suplementacji kwasem foliowym [20]. Czego nie potwierdzono u opisaney pacjentki. Folinian wapnia stanowi swoistą odtrutkę przeciwdziałającą bezpośredniemu toksycznemu działaniu methotrexatu na układ pokarmowy, ale i krwiotwórczy. Może być podawany doustnie, domięśniowo lub dożylnie w bolusie lub dłuższym wlewie. W razie przedawkowania methotrexatu należy w ciągu godziny podać choremu folinian wapnia w dawce równej lub większej niż zastosowana dawka methotrexatu i kontynuować. Konieczne może być też zastosowanie innych środków wspomagających leczenie jak przetaczanie krwi lub dializa pozaustrojowa. U opisaney pacjentki wystąpiły poważne zaburzenia hematologiczne, jak trombocytopenia, leukopenia i anemia. Objawy cytopenii obserwowano u 5–25% pacjentów leczonych methotrexatem [21]. Najczęściej dochodzi do średnio nasilonej trombocytopenii i leukopenii [21]. Rzadkim jednak najgroźniejszym powikłaniem jest pancytopenia. Wyróżnia się dwa typy pancytopenii — związana z idiosynkrazją (pojawia się w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia) oraz związana z dawką kumulacyjną [21]. Częstym objawem, który może świadczyć

o obecności lub zagrożeniu pancytopenią jest zapalenie śluzówki jamy ustnej [21]. Działania niepożądane występujące u 37–96% chorych podczas długotrwałej terapii małymi dawkami methotrexatu są powodem zaprzestania leczenia u 20–30% chorych w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii [1]. Chociaż Furst i wsp. wykazali, że większa początkowa dawka doustna (10 mg/m² pow.c.) prowadziła do znacznie większej poprawy klinicznej niż dawka mniejsza (5 mg/m² pow.c.). Stwierdzono nieznamienne wzrost toksyczności ze strony przewodu pokarmowego [2]. W odniesieniu do drogi podania parenteralne podawanie methotrexatu powoduje mniejsze działanie toksyczne ze strony przewodu pokarmowego, a może dawać nieco większą skuteczność niż doustny methotrexat [2]. Dlatego pozajelitowa droga podania methotrexatu jest preferowana również u osób, u których działania niepożądane z przewodu pokarmowego (dyspepsja, nudności, biegunki, zapalenie jamy ustnej) zmuszają do zaprzestania terapii doustnej [13]. Biodostępność leku jest zbliżona przy podaniu doustnym i pozajelitowym przy małych dawkach, natomiast przy dawkach powyżej 15 mg wyraźnie lepsza jest biodostępność form pozajelitowych. Nie ma znaczącej różnicy w biodostępności leku, jeśli chodzi o drogę podania zarówno podskórną, jak i domięśniową [13]. U opisaney chorej stwierdzono również cechy poważnej infekcji. W trakcie leczenia metotrexatem najczęściej mamy do czynienia z zakażeniami oportunistycznymi: *Pneumocystis jirovecii*, *Herpes zoster*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* i *Histoplasma capsulatum*, związanymi z działaniem immunosupresyjnym leku [21]. W posiewie krwi stwierdzono *Staphylococcus epidermidis*, który zgodnie z antybiogramem nie był wrażliwy na empirycznie włączony antybiotyk, a mimo to stan kliniczny pacjentki stopniowo się poprawiał. Być może słuszne było założenie, że *Staphylococcus epidermidis* był skórnym nadkażeniem, a przyczyną infekcji był inny patogen wrażliwy na włączony antybiotyk. U chorej wystąpiły też poważne objawy neurologiczne. W trakcie leczenia metotrexatem najczęstszymi zaburzeniami z ośrodkowego układu nerwowego są bóle i zawroty głowy, pogorszenie pamięci, ogólne osłabienie, senność, dreszcze oraz depresja. Objawy te występują u 1–30% chorych i mogą wiązać się ze zwiększeniem stężenia adenozyliny w płynie mózgowym. Dolegliwości te nie są zazwyczaj bardzo nasilone [21]. Być może nasilone objawy zarówno neu-

rologiczne, jak i niewydolność kory nadnerczy były konsekwencją kolejno występujących zdarzeń niepożądanych.

Opisany przypadek przypomina, że nawet leki pierwszego rzutu, skuteczne, powszechnie stosowane i w większości przypadków dość dobrze tolerowane mogą dawać ciężkie działania

niepożądane. Celem tego artykułu było przypomnienie o konieczności zachowania czujności ze strony lekarza i pacjenta na zgłaszane nawet najdrobniejsze objawy, które mogą prowadzić do poważnych, a nawet śmiertelnych zdarzeń niepożądanych mogących wystąpić w trakcie terapii metotrexatem.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that affects around 1% of the population. For decades, methotrexate-disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) is the gold standard of rheumatoid arthritis treatment. It is widely used due to its high effectiveness, safety and low cost. Discontinuation of the treatment occurs more often because of undesirable side-effects rather than the inefficiency of methotrexate.

This is a case study of 59-year-old patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate who has had serious adverse effects and subsequent complications. The aim of the study is to show how dangerous undesirable effects of methotrexate can be, despite its effectiveness as a well tolerated and commonly used first-line drug.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 184–188

Key words: methotrexate; disease-modifying antirheumatic drugs; adverse effects; pancytopenia

Piśmiennictwo

1. Świerkot J, Sokolik R, Gruszecka-Marczyńska K, et al. Gruszecka-Marczyńska.K. Skuteczność leczenia i występowanie działań niepożądanych w trakcie terapii metotrexatem podawanym doustnie i podskórnie chorym na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2008; 46(6): 322–329.
2. Szekanecz Z. Editorial paper Treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2013; 4: 239–248, doi: [10.5114/reum.2013.37247](https://doi.org/10.5114/reum.2013.37247).
3. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia suplement 1*. Tom 42, Warszawa 2004: 3–16.
4. Filipowicz-Sosnowska A. Postępowanie we wczesnym zapaleniu stawów. *Medycyna po Dyplomie*. 2008; 10(13): 3–9.
5. Nowak B, Wiland P, Staniszevska-Varga J. Badania diagnostyczne Interna Szczeklika 2014. *Medycyna Praktyczna*. 2014: 1801–1808.
6. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the „anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2003; 21(supl. 31): 178–185.
7. Smolen J, Landewé R, Breedveld F, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 73(3): 492–509, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573).
8. Nandi P, Kingsley GH, Scott DL. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20(3): 251–256, doi: [10.1097/BOR.0b013e3282fb7caa](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282fb7caa), indexed in Pubmed: 18388514.
9. Klareskog L, Heijde Dv, Jager Jde, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004; 363(9410): 675–681, doi: [10.1016/s0140-6736\(04\)15640-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15640-7).
10. Breedveld F, Weisman M, Kavanaugh A. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 26–347.
11. Kisiel B, Tlustochowicz W. Metotrexat jako lek immunomodulujący. *Medycyna po dyplomie*. 2013; 01(9): 26–28.
12. Kucharz E. Reumatoidalne zapalenie stawów. In: Puszczewicz M. ed. *Reumatologia. Wielka Interna*, Warszawa 2012: 75–88.
13. Elert-Kopec S, Tlustochowicz M, Zalucka L, et al. Stężenie metotrexatu w erytrocytach a aktywność procesu chorobowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2013; 51. ; 5: 370–374.
14. Lipsky P. Reumatoidalne zapalenie stawów.. In: Fauci AS, Langford CA. ed. *HARRISON Reumatologia*. Wydanie II. Czelej, Lublin 2008: 94–114.
15. Zimmermann-Górska I. *Reumatologia*. Postępy 2015. *Medycyna Praktyczna 2.* ; 2016: 67–74.
16. Puszczewicz M, Kędzia W. Ciąża i okres karmienia piersią u kobiet z chorobami reumatycznymi.. In: Puszczewicz M, Kędzia W. ed. *Reumatologia. Wielka Interna*, Warszawa 2012: 533–537.
17. Tlustochowicz M. Międzynarodowe wytyczne stosowania metotrexatu w chorobach reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2012; 50. ; 2: 91–92.
18. Filipowicz-Sosnowska A, Zimmermann-Górska I, Musiał I. Reumatoidalne zapalenie stawów. In: Musiał I. ed. *Interna Szczeklika*. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2014: 1829–1843.
19. Kwiatkowska B. Praktyczne aspekty leczenia chorób reumatycznych. *Akademia Nowoczesnej Reumatologii PTR*. Termedia, Poznań 2014.
20. Białowąs K. Świerkot J. Zmiany w jamie ustnej w układowych chorobach tkanki łącznej. *Przegląd reumatologiczny* 1-3 Kwiecień. 2016.
21. Świerkot J, Batko B. Reumatoidalne zapalenie stawów — praktyczne aspekty leczenia. *Termedia*, Poznań 2016.