

การใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี

Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients Infected with Chronic Hepatitis B or C.

อังคณา นรเศรษฐ์ธาดา พบ.,ว. อายุรศาสตร์,
ว. อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติซั่ม*

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยชายอายุ 74 ปี เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตรวจพบว่าเคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีคือ มี HBs antigen และมี HBe antibody แล้ว ต่อมามีการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับจึงหยุดยา methotrexate หลังหยุดยา ค่าเอ็นไซม์ตับยังคงเพิ่มขึ้น และตรวจพบ HBe antigen, anti-HBe antibody, anti-HBc antibody โดยไม่พบ HCV- RNA การเกิดตับอักเสบบีมากขึ้นหลังหยุดยา methotrexate และการตรวจพบ HBe antigen, anti-HBe antibody และ anti-HBc antibody แสดงถึงฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของยา methotrexate ทำให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัสมากขึ้น การหยุดยา methotrexate ทำให้ T cell ที่ถูกกดอยู่นานเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสอย่างรุนแรง เกิดการทำลายเซลล์ตับอย่างมาก บทความนี้จะทบทวนความปลอดภัยในการใช้ยา methotrexate การเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับจากยา methotrexate การใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี และการเกิดการ

อักเสบของตับจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีภายหลังการหยุดยา methotrexate

Abstract

A 74-years-old male rheumatoid arthritis patient who was positive for HBs antigen and for HBe antibody showed liver dysfunction and therefore methotrexate therapy was discontinued. Liver function continued progression. Serologic studies were positive for HBs antigen, HBe antigen, anti-HBe antibody and anti-HBc antibody. HCV- RNA was undetectable. Sudden reactivation of the immune system by discontinuation of methotrexate may have led to the attack on infected cells. Even when antibodies to hepatitis Be antigen are present, methotrexate therapy should be caution in patients who have chronic infection with hepatitis B.

* นายแพทย์ 7 กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก

Monitoring of liver function test and HBV-DNA should be consider.

This article will review safety of methotrexate therapy, guideline for monitoring liver toxicity, methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients infected with chronic hepatitis B or C, and hepatitis linked to B virus infection after withdrawal of low dose methotrexate therapy.

Keywords; Rheumatoid Arthritis, Methotrexate, Hepatitis B, hepatitis C.

บทนำ

การเกิดตับอักเสบในผู้ที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี ขึ้นอยู่กับความสามารถในการแบ่งตัว (replication) และการจู่โจมเซลล์ตับ (infectivity) กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ในผู้ที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีเชื่อจะอยู่ในร่างกายในสภาพที่ไม่มีการแบ่งตัว หรือมีเพียงเล็กน้อยโดยแทบจะไม่ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ตับเลย การกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัสจะทำให้เกิดการอักเสบของตับ การกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัสเกิดได้เองหรือเป็นผลจากการรักษาด้วยยาบางชนิด มีรายงานในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันพบว่าการกดภูมิคุ้มกันทำให้ไวรัสมีการแบ่งตัวและเกิดตับอักเสบอย่างรุนแรงได้ การกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัสที่เกิดหลังจากการหยุดยา methotrexate ยังมีไม่มาก

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายอายุ 74 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่วันที่กันยายน 2547 และตรวจพบ HBs Ag (hepatic B surface antigen), anti-HBe Ab (hepatitis Be antibody) และ anti-HCV Ab (hepatitis C antibody) ได้รับการรักษาด้วย celecoxib 400 มิลลิกรัม salazopyrin 1,500 มิลลิกรัม hydroxychloroquin 400 มิลลิกรัม และ prednisolone 5 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อมาไม่สามารถควบคุมการอักเสบของข้อได้ ผลตรวจการทำงานของตับเป็นปกติ จึงเริ่มยา methotrexate 7.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เมื่อเดือนมีนาคม 2548 อาการทางข้อดีขึ้น เดือนกันยายน 2548 ต้องหยุดยา methotrexate เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับ (aspartate aminotransferase[AST] 154 หน่วยต่อลิตร, alanine aminotransferase [ALT] 260หน่วยต่อลิตร) และเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลในเดือนพฤศจิกายน 2548 ด้วยเรื่องปอดอักเสบติดเชื้อ Nocardiasis

ตรวจร่างกายพบตาเหลืองเล็กน้อย บวมกดนุ่มที่ขาทั้งสองข้าง ไม่พบข้ออักเสบ ไม่พบน้ำในช่องท้อง มีเสียงกรอบแกรบที่ปอดขวา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ฮีโมโกลบิน 13.9 กรัมต่อลิตร เม็ดเลือดขาว 16,200 ต่อมิลลิลิตร เกร็ดเลือด 105,000 ต่อมิลลิลิตร ภาพรังสีปอดพบการแทรกซึมเป็นหย่อมที่กลีบปอดบนขวา ผลการตรวจเสมหะด้วยการย้อม modified AFB พบ branching filament ค่าครีเอตินีน 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร AST 347 หน่วยต่อลิตร ALT

วิจารณ์

453 หน่วยต่อลิตร alkaline phosphatase 212 หน่วยต่อลิตร total bilirubin 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

การรักษาประกอบด้วย การหยุดยารูมาตอยด์ เหลือเพียงยา prednisolone ให้ยา cotrimoxazole รักษาการติดเชื้อ nocardia และ ให้ยา aminoleban เป็นการรักษาประคับประคองเรื่องตับอักเสบ 4 วันต่อมา เกิดภาวะการหายใจล้มเหลว ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาพรังสีปอดพบการอักเสบเป็นหย่อมในปอดทั้งสองข้าง การตรวจเสมหะด้วยการย้อมสีแกรมพบเชื้อรูปแท่ง แกรมลบ ตรวจเสมหะด้วยการย้อม modified AFB ไม่พบเชื้อ ให้การรักษาด้วยยา Tienam ต่อมาผู้ป่วย เสียชีวิตด้วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Acinetobacter baumannii)

ผลการตรวจทางน้ำเหลืองของไวรัสตับ อักเสบพบ HBs Ag, HBe Ag, anti-HBe Ab และ anti-HBc Ab ไม่พบ HCV- RNA

ผู้ป่วยรายนี้เกิดตับอักเสบบวมขึ้นหลังหยุดยา methotrexate และการตรวจพบ HBe Ag, anti-HBe Ab และ anti-HBc Ab บ่งชี้ถึงการกระตุ้นไวรัสตับอักเสบบี บทความนี้จะทบทวนความปลอดภัยในการใช้ยา methotrexate การเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับจากยา methotrexate การใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี และการเกิดการอักเสบของตับจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังจากหยุดยา methotrexate

methotrexate เป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาโรคข้อ อักเสบรูมาตอยด์ ผลข้างเคียงจากการใช้ยา methotrexate ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ตับโดยไม่ปรากฏอาการ ตับอักเสบบวม มีความผิดปกติของเม็ดเลือด ทางเดินอาหาร ผิวหนังและเยื่อเมือก การใช้ยากรดโฟลิกช่วยลดผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร และเยื่อเมือกได้ โดยไม่ลดประสิทธิภาพในการรักษา^{2,3}

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา methotrexate ต่อดัง นั้นมักไม่ทำให้เกิดอาการและพบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับ⁴ ต่างจากผู้ป่วยโรค สะเก็ดเงินที่พบพิษต่อตับได้บ่อยกว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการ เกิดพิษต่อตับได้แก่ การใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ผู้ที่มี อายุมากกว่า 60 ปี ดื่มแอลกอฮอล์ เบาหวานชนิดพึ่ง อินซูลิน ความอ้วน การเคยมีตับอักเสบบวมจากไวรัสตับ อักเสบบีหรือซี⁵

American College of Rheumatology กำหนด แนวทางการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับจากยา methotrexate ดังนี้คือ⁶

ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา methotrexate

1) ให้เจาะเลือดตรวจการทำงานของตับ ได้แก่ เอ็นไซม์ตับ alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, albumin, และ bilirubin

2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการน้ำเหลือง วิทยาของไวรัสตับอักเสบบีและซี

3) ตรวจนับเม็ดเลือด และการทำงานของไต

4) การเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับจะทำเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีการคืบแอลลกอฮอล์มาก่อนอย่างหนัก ค่าเอ็นไซม์ตับสูงติดต่อกันนาน และมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรัง เมาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน⁷

ระหว่างการรักษาด้วยยา methotrexate

1) เจาะเลือดตรวจการทำงานของตับ ตรวจนับเม็ดเลือด ทุก 4-8 สัปดาห์

2) ไม่มีความจำเป็นต้องเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ ยกเว้นรายที่มีผลการทำงานของตับผิดปกติอยู่ยาวนาน

คำจำกัดความของการเป็นพาหะ และการมีตับอักเสบบีและซี⁸

พาหะไวรัสตับอักเสบบี คือ การตรวจทางน้ำเหลืองวิทยาพบ HBs antigen นานเกิน 6 เดือน โดยไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับ

การวินิจฉัยตับอักเสบบีจากไวรัสตับอักเสบบี คือตรวจพบ HBs antigen และการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับ ร่วมกับการตรวจพบปริมาณไวรัสด้วยการตรวจ HBV- DNA การอักเสบของตับจากไวรัสตับอักเสบบีนี้มีความสัมพันธ์กับระดับของการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับ⁹

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การตรวจทางน้ำเหลืองวิทยาจะพบ anti-HCV antibody แต่หนึ่งในสามของผู้ที่มี anti-HCV antibody ที่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ตับจะให้ผลการตรวจชิ้นเนื้อตับพบการอักเสบเรื้อรังได้ และเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อให้เกิดการติดเชื้อเรื้อรังได้ถึง 50-80% ดังนั้นในผู้ที่ตรวจพบ anti-HCV antibody ถ้าตรวจไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ตับ ก่อนให้ยา

methotrexate ควรต้องตรวจ ปริมาณไวรัส HCV- RNA ด้วย ถ้าพบเชื้อไวรัสจากการตรวจ HCV- RNA แสดงถึงการมีตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบบี¹⁰

การศึกษาการใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

Mok MY และคณะ¹¹ ได้ศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 55.2 มีการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับ ต่างจากผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่พบการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับเพียงร้อยละ 21 ผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมีการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับนี้มีผู้ป่วยเพียง 2 รายเท่านั้นที่ได้รับยา methotrexate และผู้ป่วยทั้งสองรายนี้ไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อยมากที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและได้รับยา methotrexate ทำให้ไม่สามารถสรุปความปลอดภัยของการใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้

Kujawska A. และคณะ¹² ศึกษาอัตราการตรวจคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มยา methotrexate และนำแนวทางการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับ ตามข้อแนะนำของ American College of Rheumatology มาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองก่อนให้ยา methotrexate ในโรงพยาบาลทหาร 82 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 44 ได้รับการตรวจไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มยา ร้อยละ 56 ได้รับการตรวจจากการนำแนวทาง

ของ American College of Rheumatology มาใช้ และไม่มีรายใดที่ตรวจพบ anti-HCV antibody เลย การศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย 96 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 10 เท่านั้นที่ได้รับการตรวจไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มยา ร้อยละ 28 ตรวจหลังเริ่มยาแต่ก่อนการนำแนวทางของ American College of Rheumatology มาใช้ ร้อยละ 24 เป็นผลจากการนำแนวทางของ American College of Rheumatology มาใช้ มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 38 ที่ไม่ได้รับการตรวจไวรัสตับอักเสบบีเลย มีผู้ป่วย 4 รายพบ anti-HCV antibody และภายหลังติดตามไป 3 ปีมีผู้ป่วย 3 รายได้รับการตรวจขึ้นเนื้อตับพบความผิดปกติเล็กน้อยไม่มีรายใดเกิดผังผืดหรือตับแข็ง การศึกษานี้สรุปว่าพบอุบัติการณ์ของตับอักเสบบีจากไวรัสซีที่ไม่คาดหมายในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีก่อนให้ยา methotrexate ร้อยละ 5.6 ผลของไวรัสตับอักเสบบีต่อดับที่เสริมฤทธิ์กับยา methotrexate ไม่ได้เกิดเร็วนัก และให้ความเห็นว่าการรักษาผู้ป่วยรุมตอยด์ที่ตรวจพบ anti-HCV antibody ด้วยยา methotrexate นาน 1 ปีไม่ทำให้เกิดตับแข็ง

ผลของไวรัสตับอักเสบบี¹³⁻¹⁵ มีรายงานผู้ป่วยรุมตอยด์ ก่อนได้รับยา methotrexate ตรวจพบ HBs antigen การทำงานของตับเป็นปกติ และมี anti-HBe antibody แล้ว (แสดงว่าความสามารถในการทำให้เกิดการติดเชื้อในเซลล์ตับต่ำ) ต่อมาเกิดการผลข้างเคียงจากยา methotrexate จึงหยุดยา methotrexate หลังหยุดยาค่าเอ็นไซม์ตับดีขึ้นช่วงหนึ่ง ต่อมาเกิดตับอักเสบบีอย่างรุนแรง ตรวจพบ HBV- DNA และ HBe antigen ด้วย

ทั้ง 3 รายงานนี้สรุปว่า ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของยา methotrexate ทำให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัสมากขึ้น การหยุดยา methotrexate ทำให้ T cell ที่ถูกกดอยู่นาน เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสอย่างรุนแรง เกิดการทำลายเซลล์ตับอย่างมาก ผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิตและหนึ่งรายต้องเข้ารับการปลูกถ่ายตับ Ito S. และคณะได้ตรวจ polymerase chain reaction พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง pre-core ของไวรัสตับอักเสบบี¹³ การกลายพันธุ์นี้จะทำให้ไวรัสฟื้นขึ้นมาแบ่งตัวได้อีกและมีความรุนแรงมาก ยา methotrexate มีผลกดภูมิคุ้มกันดังนั้นเมื่อหยุดยาทันทีจะเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างรวดเร็วไวรัสที่กลายพันธุ์จะจู่โจมเซลล์ตับทำให้เกิดการอักเสบของตับอย่างรุนแรง ทั้งสามรายงานนี้ให้ความเห็นว่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา methotrexate ในผู้ติดเชื้อตับอักเสบบีเรื้อรังแม้ไม่มีการอักเสบของตับ และมี anti- HBe antibody แล้วก็ตาม ถ้าจำเป็นต้องใช้ยานี้ควรค่อยๆเพิ่มขนาดและรีบลดขนาดของยาทันทีที่ได้ ควรเฝ้าติดตามการทำงานของตับ และ HBV- DNA อย่างใกล้ชิด

สรุป

**การใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยรุมตอยด์
สุขภาพดีที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี**

ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา methotrexate แต่ต้องระวังการกำเริบของไวรัสจากผลการกดภูมิคุ้มกันของยา methotrexate โดยต้องเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิดด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการนำเหลืองวิทยาคือ HBV- DNA และการทำงานของตับ¹³⁻¹⁵ โดยถือว่าในเขตที่

เป็นแหล่งระบาดของไวรัสตับอักเสบบี ยา methotrexate ยังคงมีความปลอดภัยและยังเป็นยาหลักตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยรูมาตอยด์

ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีไวรัสตับอักเสบซี

ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti - HCV antibody ที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าเอ็นไซม์ตับไม่ควรใช้ยา methotrexate แต่เนื่องจากค่าเอ็นไซม์ตับไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบ¹⁰ ดังนั้นจึงควรตรวจหาปริมาณไวรัสด้วยการตรวจ HCV- RNA ถ้ามีไวรัสจากการตรวจนี้ไม่ควรให้ยา methotrexate ถ้าค่าเอ็นไซม์ตับปกติและไม่พบ HCV- RNA ไม่ถือเป็นข้อห้ามในการใช้ยา methotrexate ผลของไวรัสตับอักเสบซี ที่มีต่อตับในผู้ป่วยที่มี anti - HCV antibody ที่เสริมฤทธิ์กับยา methotrexate ไม่ได้เกิดเร็วนักและการรักษาผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่ตรวจพบ anti - HCV antibody ด้วยยา methotrexate นาน 1 ปี ไม่ทำให้เกิดตับแข็ง

ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบบีหรือซี

ควรให้การรักษาตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบก่อน และถือเป็นข้อห้ามในการใช้ยา methotrexate เนื่องจากยาผลการกดภูมิคุ้มกันของยา methotrexate

เอกสารอ้างอิง

1. Coleiro B, Mallia C. Toxicity profile of methotrexate in rheumatoid arthritis: A preliminary survey. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:359-65.
2. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000951.
3. Fransen J, Laan RF, Van Der Laar MA, Huizinga TW, Van Riel PL. Influence of guideline adherence on outcome in a randomized control trial on the efficacy of methotrexate with folate supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10):1222-6.
4. Yazici Y, Erkan D, Harrison MJ, Nikolov NP, Paget SA. Methotrexate use in rheumatoid arthritis is associated with few clinically significant liver function test abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4):517-20.
5. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(4):883-915.
6. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Suggested guideline for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37(3):316-28.

7. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the American College of rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995;38(8) :1115-9.
8. Jules L Dienstag, Kurt J Isselbacher. Chronic hepatitis. In : Braunwald E, et al. *Harrison's Principles of internal medicine*, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1743-49.
9. Campbell MS, Reddy KR. Review article :the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(3): 249-59.
10. Robert W McMurry. Hepatitis C-Associated autoimmunity. In : Lahita Robert G, et al. *Textbook of the autoimmune Diseases*. Wolters Kluwer Company, 2000 :669-75.
11. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong R, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(3):363-8.
12. Kujawska A, Clements M, Wise CM, Roberts WN. Hepatitis C and Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;49(6): 843-5.
13. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, Mita Y, Hata K, Saito N, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001; 44(2) :339-42.
14. Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, Martinez-Aguila MD, Clavaguera MT. Severe hepatitis linked to B virus infection after withdrawal of low dose methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1998; 25(10):2037-8.
15. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112(5):381-2.
16. Diouf ML, Diallo S, Mbengue M, Moreira-Diop T. Methotrexate, liver and rheumatoid arthritis in tropical areas. *Sante* 2001; 11(3): 195-200.