

CRR
JOURNAL
OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ISSN 2181-0974
DOI 10.26739/2181-0974



Journal of
**CARDIORESPIRATORY
RESEARCH**

Special Issue 1.1

2022



АССОЦИАЦИЯ
ТЕРАПЕВТОВ
УЗБЕКИСТАНА



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН



САМАРКАНДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ

МАТЕРИАЛЫ

международной научно-практической конференции
(Самарканд, 22 апрель 2022 г.)

Под редакцией
Ж.А. РИЗАЕВА

ТОМ I

Самарканд-2022

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Жасур Алимджанович РИЗАЕВ
доктор медицинских наук, профессор
(отв. редактор)

Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ
доктор медицинских наук
(зам. отв. редактора)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА
Наргиза Нурмаатовна АБДУЛЛАЕВА
Гуландом Зикриллаевна ШОДИКУЛОВА
Мухайё Бердикуловна ХОЛЖИГИТОВА
Заррина Бахтияровна БАБАМУРАДОВНА
Саодат Хабибовна ЯРМУХАММЕДОВА
Шоира Акбаровна ХУСИНОВА
Ирина Рубеновна АГАБАБЯН

Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины: Материалы международной научно-практической конференции (г. Самарканд, 22 апрель 2022 г.) / отв. ред. РИЗАЕВ Ж.А. - Самарканд: СамГМУ, 2022. – 736 с.

В сборнике собраны материалы, которые содержат статьи и тезисы докладов, представленных на международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины», проведенной в СамГМУ 22 апрель 2022 г. Значительная часть материалов отражает современные проблемы внутренней медицины, посвященные поиску эффективных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов.

Представленные материалы будут интересны специалистам всех направлений внутренней медицины и широкому кругу читателей, интересующихся вопросами возникновения и профилактики основных заболеваний терапевтического профиля.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Главный редактор: Э.Н.ТАШКЕНБАЕВА

Учредитель:

Самаркандский государственный
медицинский институт

Tadqiqot.uz

Ежеквартальный
научно-практический
журнал



ISSN: 2181-0974
DOI: 10.26739/2181-0974



№SI-1.1
2022

Главный редактор:

Ташкенбаева Элеонора Негматовна

доктор медицинских наук, проф. заведующая кафедрой внутренних болезней №2 Самаркандского Государственного Медицинского института, председатель Ассоциации терапевтов Самаркандской области. <https://orcid.org/0000-0001-5705-4972>

Заместитель главного редактора:

Хайбулина Зарина Руслановна

доктор медицинских наук, руководитель отдела биохимии с группой микробиологии ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» <https://orcid.org/0000-0002-9942-2910>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Аляви Анис Лютфуллаевич

академик АН РУз, доктор медицинских наук, профессор, Председатель Ассоциации Терапевтов Узбекистана, Советник директора Республиканского специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0002-0933-4993>

Бокерия Лео Антонович

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Президент научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва), <https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>

Курбанов Равшанбек Давлетович

академик АН РУз, доктор медицинских наук, профессор, Советник директора Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Michał Tendera

профессор кафедры кардиологии Верхнесилезского кардиологического центра, Силезский медицинский университет в Катовице, Польша (Польша) <https://orcid.org/0000-0002-0812-6113>

Покушалов Евгений Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке и развитию сети клиник «Центр новых медицинских технологий» (ЦНМТ), (Новосибирск), <https://orcid.org/0000-0002-2560-5167>

Акилов Хабибулла Атауллаевич

доктор медицинских наук, профессор, Директор Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент)

Цурко Владимир Викторович

доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва) <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

Абдиева Гулнора Алиевна

ассистент кафедры внутренних болезней №2 Самаркандского Медицинского Института <https://orcid.org/0000-0002-6980-6278> (ответственный секретарь)

Ризаев Жасур Алимджанович

доктор медицинских наук, профессор, Ректор Самаркандского государственного медицинского института <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич

доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе и инновациям Самаркандского Государственного медицинского института <https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

Зуфаров Миржамол Мирумарович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» <https://orcid.org/0000-0003-4822-3193>

Ливерко Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Республики Узбекистан (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0003-0059-9183>

Камилова Умида Кабировна

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации (Ташкент) <https://orcid.org/0000-0002-1190-7391>

Тураев Феруз Фатхуллаевич

доктор медицинских наук, Директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ю.Г. Туракулова

Саидов Максуд Арифович

к.м.н., директор Самаркандского областного отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (г. Самарканд)

Насирова Зарина Акбаровна

PhD, ассистент кафедры внутренних болезней №2 Самаркандского Государственного Медицинского Института (ответственный секретарь)



Ибрагимов Хасан Исмоилович

PhD кандидат, кафедра внутренних болезней №1
Самаркандский государственный медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

Султонов Ильхом Исломович

PhD, кафедра внутренних болезней №1
Самаркандский государственный медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич

д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней №1
Самаркандский государственный медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2022-SI-1-1>

АННОТАЦИЯ

Цели исследования. В этом исследовании изучаются возможные связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и использованием обычных DMARD у пациентов с РА.

Материалы и методы. С использованием дизайна исследования случай-контроль было обследовано 246 пациентов с РА (82 с ССЗ и 164 без ССЗ). Данные о терапии РА, ССЗ и БПВП оценивали на основании верифицированных данных анамнеза.

Результаты и обсуждение. Лечение метотрексатом показало связь со значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний: «только метотрексат», ОШ 0,18 (95% ДИ 0,09–0,74); «MTX и SSZ когда-либо», ОШ 0,22 (95% ДИ 0,12–0,53). После дополнительной коррекции снижение риска на фоне лечения оставалось значимым при наличии ревматоидного фактора. При поправке на диабет, артериальную гипертензию и высокий уровень холестерина в крови только группа, получавшая MTX или SSZ, показала значительное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Ревматоидный фактор значительно увеличивал риск сердечно-сосудистых заболеваний с ОШ 2,47 (95% ДИ от 1,21 до 5,88).

Выводы. Это исследование предполагает, что использование DMARD, в частности использование MTX, приводит к сильному подавлению воспаления суставов. Это также может уменьшить развитие атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: РА, ССЗ, риск, БПВП, случай-контроль, метотрексат.

Ibragimov Khasan Ismoilovich

PhD Candidate, chair of internal medicine №1
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan

Sultonov Ilkhom Islomovich

PhD, chair of internal medicine №1
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan

Ziyadullayev Shuhrat Xudayberdievich

DMSc, head of the chair of internal medicine №1
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan



CARDIOVASCULAR DISEASE RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH CONVENTIONAL DMARDs: A CASE CONTROL STUDY

ANNOTATION

Study objectives. This study examines possible associations between cardiovascular disease and the utilization of conventional DMARDs in patients with RA.

Materials and methods. Using a case-control study design, 246 patients with RA (82 with CVD and 164 without CVD) were studied. Data on RA, CVD, and DMARDs therapy were assessed from the verified medical history data.

Results and discussion. MTX treatment showed an association with a significant reduction in CVD risk: "MTX only", OR 0.18 (95% CI 0.09-0.74); "MTX and SSZ ever", OR 0.22 (95% CI 0.12-0.53). After additional correction, the risk reductions with the treatment remained significant for rheumatoid factor presence. While adjusting for diabetes, hypertension and high blood cholesterol level, only "MTX or SSZ" group showed a significant reduction in CVD risk. Rheumatoid factor significantly increased CVD risk, with an OR of 2.47 (95% CI 1.21 to 5.88).

Conclusions. This study suggests that the use of DMARD, in particular the use of MTX, results in potent suppression of joint inflammation. It also can reduce the development of atherosclerosis and associated CVDs.

Keywords: RA, CVD, risk, DMARD, case-control, methotrexate

Ibragimov Xasan Ismoilovich

PhD nomzodi, 1-sonli ichki kasalliklar kafedrası

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

Sultonov Ilxom Islomovich

PhD, ichki kasalliklar kafedrası №1

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

Ziyadullaev Shuhrat Xudayberdievich

Tibbiyot fanlari doktori, 1-son ichki kasalliklar kafedrası mudiri

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН ОГ'РИГАН СТАНДАРД ТЕРАПИЯ ОЛАЙОТГАН БЕМОРЛАДА ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ХАВФИ: КЛИНИК ТАДҚИҚОТ-НАЗОРАТ

ANNOTATSIYA

Tadqiqotning maqsadi. Ushbu tadqiqot yurak-qon tomir kasalliklari va RA bilan og'rigan bemorlarda an'anaviy DMARDlardan foydalanish o'rtasidagi mumkin bo'lgan aloqalarni o'rganadi.

Materiallar va usullar. Vaziyatni nazorat qilish tadqiqot dizaynidan foydalangan holda, RA bilan og'rigan 246 bemor (82 YuQTK va 164 YuQTK bo'lmagan) o'rganildi. RA, YuQTK va DMARD terapiyasi haqidagi ma'lumotlar tasdiqlangan tibbiy tarix ma'lumotlaridan baholandi.

Natijalar va muhokama. MTX bilan davolash YuQTK xavfining sezilarli darajada kamayishi bilan bog'liqlikni ko'rsatdi: "Faqat MTX", OR 0,18 (95% CI 0,09-0,74); "MTX va SSZ har doim", OR 0,22 (95% CI 0,12-0,53). Qo'shimcha tuzatishdan so'ng, davolash bilan xavfning pasayishi revmatoid omil mavjudligi uchun muhim bo'lib qoldi. Qandli diabet, gipertoniya va yuqori qon xolesterin darajasiga moslashtirilganda, faqat "MTX yoki SSZ" guruhi YuQTK xavfining sezilarli darajada kamayganini ko'rsatdi. Revmatoid omil YuQTK xavfini sezilarli darajada oshirdi, OR 2,47 (95% CI 1,21 dan 5,88 gacha).

Xulosa. Ushbu tadqiqot shuni ko'rsatadiki, DMARD dan foydalanish, xususan, MTX dan foydalanish qo'shma yallig'lanishni kuchli bostirishga olib keladi. Bundan tashqari, ateroskleroz va unga bog'liq bo'lgan yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishini kamaytirishi mumkin.

Kalit so'zlar: RA, YuQTK, xavf, DMARD, vaziyatni nazorat qilish, metotreksat



Introduction. In patients with rheumatoid arthritis (RA) cardiovascular diseases (CVDs) are considered to be the leading cause of death. When compared to the general population those with RA have a significantly increased risk of cardiovascular morbidity as well as mortality [1-5]. There is a lack of evidence for a concise explanation for the elevated cardiovascular risk, however, several causes have been hypothesized. The first and the most reliable is an elevation in the prevalence of established cardiovascular risk factors, such as diabetes, hypertension and high blood cholesterol level. Second, is the possibility of undertreatment of cardiovascular comorbidity [6]. In addition, inflammation can lead to fatty streaks deterioration making plaques unstable and leading to ruptures [7-8]. Recent studies showed that DMARDs can potentially modify the risk of cardiovascular diseases either by an effect on the process of atherosclerosis directly or indirectly by influencing the factors of cardiovascular risk [8-9]. However, there are limited reports investigating the relationship between DMARDs and CVD. Although, these studies showed conflicting evidence between CVD morbidity and mortality in patients treated with methotrexate (MTX) [10-12].

The purpose of the study. The present study examines the associations between cardiovascular diseases and the utilization of conventional DMARDs.

Materials and methods. Data from a total of 246 RA patients registered between 2008-2019 were included in the present study. The sample of patients was randomly derived from the patient database in 1st Clinic of Samarkand State Medical Institute. Criteria for the inclusion in the study were the age 19-80 years, RA meeting the criteria presented by the American College of Rheumatology (ACR). In this case-control study, to investigate the risk factors for cardiovascular morbidity, we divided patients with RA into two groups: with any cardiovascular events (82 patients with RA) and without any CVD events (164 patients with RA). Assessed risk factors for CVD included age, sex, hypertension, diabetes, smoking and hypercholesterolemia.

Statistical analyses. We utilized Students' t-tests for continuous variables (age, disease duration, hypertension) and Pearson's Chi-square tests for dichotomous/binary variables (gender, smoking, drug doses). Logistic regression modelling was applied to calculate the odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs) of CVD for the given DMARD groups. We considered a p-value of 0.05 or smaller as statically significant, and all tests were performed using the R studio 3.6.2.

Results. The baseline characteristics of the case and control groups in our study population are presented in Table 1. The patients in the main group (cases) were significantly older ($p < 0.001$). Also, they had a longer duration of RA ($p < 0.001$) and were more likely to have a positive rheumatoid factor test ($p = 0.05$). DMARDs usage was also different between the cases and controls. The number of DMARD naive patients and those who never used MTX or SSZ was also greater among cases compared to controls ($p < 0.001$, for each respectively).

DMARD groups. Basic characteristics and different variables of the study population and the conventional DMARDs are given in Table 2. Patients who received only MTX had a significantly shorter RA duration ($p < 0.001$) and a higher percentage of diabetics ($p < 0.001$) and hypertension ($p = 0.02$). While those who received only SSZ ever showed no significant associations.

Table 1. Characteristics of case and control groups

	Cases (n=82)	Controls (n=164)	p-value
Demographics			
Mean age, years (SD)	63 (10)	49 (11)	<0.001
Sex (female)	69	132	0.16
RA characteristics			
Disease duration, years (median, IQ range)	11.6 (7-15)	6.4 (4-10)	<0.001
RF positive patients (%)	82	133	0.05
DMARD naive patients (%)	15	7	<0.001
never SSZ or MTX (%)	12	6	<0.001

SSZ ever (%)	72	106	0.04
MTX ever (%)	42	88	<0.001
Prednisone ever (%)	36	54	0.52
CVD characteristics			
Smoking (%)	71	70	0.91
Hypertension (%)	52	21	<0.001
Diabetes mellitus (%)	9	6	0.19
Hypercholesterolemia (%)	32	4	<0.01
IQ range- interquartile-range, SD- standard deviation			

Table 2. RA and CVD related variables per conventional DMARD groups (with p values)

Study groups		Entire group	Never MTX or SSZ	Only MTX	Only SSZ	MTX and SSZ
n (%)		246 (100)	32 (13)	45 (18)	37 (9)	131 (53)
RA factors (p-value)	Disease duration	9	14 (0.21)	8 (<0.001)	11 (0.20)	12 (0.13)
	RF (%)	87	58 (0.44)	81 (0.09)	73 (0.15)	71 (0.18)
CVD factors (p-value)	Hypertension (%)	36	21 (0.61)	32 (0.02)	29 (0.38)	26 (0.57)
	Diabetes (%)	7	9 (0.21)	18 (<0.001)	4 (0.56)	9 (0.30)
	Cholesterolemia (%)	21	9 (0.28)	12 (0.52)	16 (0.24)	3 (0.61)

The first model, adjusted for age, gender, smoking status and RA disease duration, revealed statistically significant reductions in risk for CVD for those who received only MTX or the combination of two drugs. However, the second model, additionally adjusted for hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, showed significant risk reductions for CVD only among those who had received MTX and SSZ in combination. Interestingly, the last model, corrected for rheumatoid factor, showed significant CVD risk reduction for all three DMARD groups.

Table 3. Results of logistic regression models

Study groups	Never MTX and SSZ	Only MTX ever	Only SSZ ever	MTX and SSZ ever
Model 1 OR (95% CI)	Ref.	0.18 (0.09-0.74)	0.39 (0.19-1.12)	0.22 (0.12-0.53)
Model 2 OR (95% CI)	Ref.	0.47 (0.21-3.48)	0.31 (0.16-1.69)	0.24 (0.19-0.81)
Model 3 OR (95% CI)	Ref.	0.11 (0.14-0.67)	0.37 (0.18-0.89)	0.16 (0.10-0.56)

Discussion. This study has shown a protective role of the DMARDs use for the risk of cardiovascular diseases. Furthermore, it demonstrates that the rheumatoid factor increases the risk for CVD among RA patients. Previous studies predominantly investigated MTX, which is, therefore, less informative about other traditional DMARDs, such as SSZ. As an advantage, this study explored the role of not only several



CVD-related factors but also RA specific variables in the development of CVD. Information on mechanisms under DMARD usage which potentially could influence the risk for CVD is scarce. It is proved that MTX can cause a folic acid deficiency, increasing blood homocysteine levels leading to the elevated risk of CVD [10-12]. On the other hand, some studies reported a lower incidence of cardiovascular diseases in RA patients with MTX, which supports the results obtained in this study. The results of the present study show that the use of other conventional DMARDs, particularly sulfasalazine, is similarly associated with a lower risk of cardiovascular disease. Also, our evidence suggests the link between inflammation and the risk of cardiovascular disease is supported by the observation that the rheumatoid factor positive is associated with cardiovascular disease. Some limitations should also be stated on this study. First, the data was obtained from a database of patients, some of which may be lost or corrupted. Second, there may be a confounding bias affecting the estimate towards the null.

Conclusions. RA patients treated with MTX, have shown a lower risk for cardiovascular morbidity when compared with RA patients who were never treated with sulfasalazine or methotrexate. We hypothesize that patients treated with MTX, and those with SSZ to a lesser extent may be associated with less severe atherosclerotic inflammation, which results in a decreased risk of CVD.

Competing interests. The authors declared having no conflict of interest.

References / Список литературы / Iqtiboslar

1. Jannitski, A., Visman, I. M., Peters, M. J. L., Boers, M., Dijkmans, B. A. C., & Nurmohamed, M. T. (2011). Prevalence of cardiovascular diseases in psoriatic arthritis resembles that of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(5), 875-876.
2. Panoulas, V. F., Douglas, K. M., Milionis, H. J., et al. (2007). Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 46(9), 1477-1482.
3. Van Halm, V. P., Peters, M. J. L., Voskuyl, A. E., Boers, M., Lems, W. F., Visser, M., ... & Nurmohamed, M. T. (2009). Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(9), 1395-1400.
4. Pappas, D. A., Nyberg, F., Kremer, J. M., Lampl, K., Reed, G. W., Horne, L., ... & Greenberg, J. D. (2018). Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clinical rheumatology*, 37(9), 2331-2340.
5. Sarmiento-Monroy, J. C., Amaya-Amaya, J., Espinosa-Serna, J. S., Herrera-Díaz, C., Anaya, J. M., & Rojas-Villarraga, A. (2012). Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in Latin America. *Arthritis*, 2012.
6. Wasko, M. C., Kay, J., Hsia, E. C., & Rahman, M. U. (2011). Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis care & research*, 63(4), 512-521.
7. Libby, P. (2008). Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*, 121(10), S21-S31.
8. Westlake, S. L., Colebatch, A. N., Baird, J., Kiely, P., Quinn, M., Choy, E., ... & Edwards, C. J. (2010). The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*, 49(2), 295-307.
9. Naranjo, A., Sokka, T., Descalzo, M. A., Calvo-Alén, J., Hørslev-Petersen, K., Luukkainen, R. K., ... & Pincus, T. (2008). Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*, 10(2), 1-10.
10. Roubille, C., Richer, V., Starnino, T., McCourt, C., McFarlane, A., Fleming, P., ... & Haraoui, B. (2015). The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(3), 480-489.



11. Shea, B., Swinden, M. V., Ghogomu, E. T., Ortiz, Z., Katchamart, W., Rader, T., ... & Tugwell, P. (2014). Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 41(6), 1049-1060.
12. Weinblatt, M. E., & Fraser, P. (1989). Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 32(12), 1592-1596.