

ОБЗОРЫ

Ахунова Н.Т.

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАЗИСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Кафедра терапии с курсом эндокринологии ТИППМК

Ключевые слова: ревматоидный артрит, полиартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, базисные препараты, глюкокортикоиды, лечебный эффект.

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) - системное воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического деструктивного полиартрита и широкого спектра внесуставных (системных) проявлений [1, 50]. Основу патологического процесса при РА составляет прогрессирующее неконтролируемое иммунное воспаление синовиальной оболочки, связанное с нарушением баланса между синтезом "провоспалительных" (фактор некроза опухоли -, интерлейкин-1 и др.) и "антивоспалительных" (интерлейкин-4, интерлейкин -10 и др.) цитокинов с преобладанием первых над вторыми [37,4]. По профилю активации лимфоцитов и синтеза цитокинов РА относится к заболеваниям с Th1 типом иммунного ответа, для которых характерно преобладание клеточных иммунологических реакций над гуморальными, хотя последние (например, синтез ревматоидных факторов и некоторых других аутоантител) также имеют немаловажное значение в иммунопатогенезе болезни. В последние годы стало очевидным, что прогноз при РА, как в отношении трудоспособности, так и продолжительности жизни, во многом зависит от ранней диагностики и назначения активной терапии "базисными" противоревматическими препаратами [БП] уже в дебюте болезни [3]. До сих пор не разработаны индивидуальные показания к назначению разных БП в зависимости от варианта заболевания, темпов прогрессирования эрозивного артрита. Неоднозначно мнение о способности БП замедлять прогрессирование деструктивного артрита и предотвращать функциональную недостаточность суставов. В работах последних лет все чаще обсуждается эффективность комбинированной терапии при РА.

Основные препараты, применяемые для лечения РА, делятся на 2 большие группы: модифицирующие симптомы антиревматичес-

кие препараты, к которым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК), и модифицирующие болезнь аминохинолиновые препараты, к которым до последнего времени относили базисные (или медленно действующие) препараты, такие как антималярийные препараты (АХП), соли золота, Д-пеницилламин (ДП), цитотоксические препараты [6].

БП имеют значительные отличия от симптоматических средств. БП способны воздействовать на патогенетические механизмы развития заболевания и имеют ряд общих свойств: медленное развитие терапевтического эффекта, способность надежно подавлять активность заболевания, индуцировать ремиссию РА, влиять на темпы рентгенологического прогрессирования, сохранять признаки улучшения в течение нескольких месяцев после отмены препарата [10].

Основными БП являются АХП - делагил (ДЛ), плаквенил (ПЛ); соли золота - тауредон (ТАУР), ауранофин (АУР), кризанол, миокризин; сульфасалазин (ССЗ); Д-пеницилламин (ДП); метотрексат (МТ); циклофосфан (ЦФ); хлорбутин (ХБ); азатиоприн (АЗ).

БП применяются для лечения РА в течение длительного времени, однако тактика их использования претерпела значительные изменения. Принятая ранее тактика лечения РА, состоявшая в использовании менее эффективных противоревматических препаратов на ранних стадиях, и применение БП в более поздние сроки РА, приводили к быстрому прогрессированию заболевания, увеличению инвалидизации [8, 65, 72, 81].

Поэтому в последние годы терапия РА становится более активной уже на ранних этапах болезни [8]. Сохранение высокой активности в первые 2 года обуславливает более быстрое прогрессирование болезни и, как следствие, более тяжелые варианты течения, что диктует применение БП на ранних ста-

дях заболевания [7]. Считается, что использование базисной терапии на ранних стадиях до развития деструктивных изменений может изменить течение заболевания и вызвать развитие длительной ремиссии или течение РА с контролируемой активностью [31]. Частой причиной отмены БП является плохая переносимость или недостаточная эффективность препаратов [80]. У большого количества пациентов при длительной монотерапии БП развивается резистентность к препарату (35). У многих больных, несмотря на проводимую терапию, сохраняется активность заболевания и практически не удается остановить прогрессирование РА [55]. Попытки использования более высоких доз БП приводят к нарастанию частоты побочных эффектов [35]. Ремиссия, по определению ACR [76], на фоне терапии БП развивается редко. По мнению ряда авторов, ремиссия достигается приблизительно у 18% пациентов, получающих БП [60]. Существует мнение, что терапия РА известными БП эффективна в течение ограниченного периода (менее 2 лет), а затем происходит потеря эффекта или вторичное рецидивирование заболевания [59].

В связи с этим длительная непрерывная терапия РА одним препаратом достаточно трудна. По данным разных авторов, длительность непрерывного приема БП составляет для 50% больных 1-2 года [39, 62], менее 10% пациентов принимают препарат более 3-х лет, менее 1/4 - в течение 5 лет. В большинстве случаев лечение прекращается из-за недостаточной эффективности или непереносимости препарата, но не из-за развития ремиссии. Исключением является МТ. Более половины больных, начавших лечение этим препаратом, продолжают принимать его в течение 5 лет [29, 40].

Таким образом, недостаточная эффективность, плохая переносимость БП заставляет искать новые подходы к лечению РА. Весьма перспективным является создание рациональных схем лечения с использованием комбинированной терапии БП [10, 20, 22, 46, 51].

К настоящему времени в литературе опубликованы многочисленные сообщения о комбинированном применении БП. Широко обсуждаются наиболее приемлемые комбинации, сроки ее назначения, преимущества и возможные недостатки комбинированного использования БП [21, 35].

Предполагается, что комбинация 2-х и более БП при лечении РА может иметь ряд преимуществ: способствовать повышению эффективности, более быстрому началу терапевтического действия и уменьшению токсичности БП, по сравнению с монотерапией [21,

46, 47]. По данным литературы, комбинация препаратов с различными механизмами действия, разным профилем токсичности или использование более низких доз каждого из препаратов при их комбинированном применении может уменьшить количество побочных эффектов, не снижая при этом эффективности. Кроме того, назначение второго БП может помочь предупредить или уменьшить развитие резистентности к ранее назначенному БП [35].

Во многих исследованиях, посвященных комбинированной терапии, в качестве одного из компонентов комбинации часто использовались МТ или АХП. Интерес к этим препаратам не случаен.

МТ в настоящее время является наиболее распространенным БП, используемым для лечения РА. Высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата отмечается многими авторами. АХП по эффективности уступают другим БП, однако, отличаются хорошей переносимостью [11].

Одним из основных фармакологических эффектов МТ является инактивация дегидрофолатредуктазы. Однако при применении низких доз препарата, используемых в ревматологии, большее значение имеет действие его глутаминированных производных, которые эффективны в отношении "дистальных" фолатзависимых ферментов [4]. У больных РА на фоне лечения низкими дозами МТ отмечается подавление синтеза иммуноглобулина М (IgM) и IgM РФ мононуклеарными клетками [13], снижение концентрации иммуноглобулинов, титров IgM РФ и IgA РФ и IgA РФ, коррелирующее с клиническим улучшением. Длительное лечение низкими дозами МТ приводит к снижению синтеза ИЛ-1 периферическими мононуклеарными клетками, концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотках больных РА (64) и концентрации ИЛ-1-Р в синовиальной жидкости (88). Некоторыми авторами высказывается мнение о том, что эффективность МТ при использовании его в низких дозах не связана с иммуносупрессивным действием, и препарат можно рассматривать как новый тип НПВП.

Важной особенностью МТ является быстрое начало действия - лечебный эффект развивается в первые 4-8 недель приема [4], однако полная ремиссия достигается редко, а отмена препарата приводит к обострению заболевания через 2-3 недели [4, 61].

Эффективность препарата в дозе от 7,5 до 25 мг/нед была подтверждена в ряде открытых исследований [22, 52, 53, 79] и данными рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проводимых в сроки от

13 недель до 18 месяцев [13]. Высокая эффективность МТ отмечена также рядом авторов при проведении длительных проспективных наблюдений в сроки до 90 месяцев. При этом на фоне лечения МТ в дозе от 7,5 до 25 мг/нед регистрировалось уменьшение выраженности суставного синдрома, снижение СОЭ, увеличение функциональной способности опорно-двигательного аппарата. Некоторые авторы [60], оценивая эффективность МТ в сроки наблюдения до 84 месяцев, отмечали, что максимальный эффект терапии наблюдался в первые 6 месяцев, а при продолжении лечения дальнейшего нарастания эффекта не было. Интересным является наблюдение P. Andersen и соавт. [21], которые исследовали 12 больных, получавших МТ в виде внутримышечных инъекций в дозе 10-25 мг/нед в течение 13 нед. МТ оказался значительно эффективнее плацебо в отношении ряда показателей суставного синдрома, СОЭ, а также по оценке общего состояния, по мнению врача и пациента. Однако не было обнаружено влияния МТ на титры РФ и уровень сывороточного комплемента, по сравнению с контрольной группой.

Данные о влиянии МТ на рентгенологическое прогрессирование деструктивного процесса в суставах при РА противоречивы. В открытом исследовании, проведенном J. Kremer и соавт. [80], было отмечено заживление костных эрозий в течение первых 29 месяцев лечения МТ. Однако в той же группе больных после 54 месяцев лечения наблюдалось появление новых эрозий [62]. По данным проспективного исследования [49], после 28 месяцев лечения МТ отмечалось рентгенологическое прогрессирование эрозивного артрита у 6 из 14 пациентов, хотя у 5 наблюдалось уменьшение количества и размеров эрозий при нарастающем сужении межсуставных промежутков. Поддерживают мнение о способности МТ сдерживать рентгенологическое прогрессирование РА исследования, проведенные P. Nanrahan и соавт. [57].

МТ отличается хорошей переносимостью. Несмотря на то, что побочные эффекты развиваются примерно у половины больных, получающих МТ в низких дозах, в целом, этот препарат переносится лучше, чем другие БП [4]. Частые, но обычно не тяжелые осложнения связаны с поражением желудочно-кишечного тракта и проявляются диспепсическими нарушениями. Наблюдается поражение печени, что в большинстве случаев приводит к увеличению уровня печеночных трансаминаз [14, 34]. Возможны неврологические

расстройства, проявляющиеся головными болями, нарушением памяти, светобоязнью. У ряда больных развиваются постдозовые реакции (артралгии, миалгии, недомогание). Наблюдаются поражение кожи и слизистых оболочек, гематологические осложнения - тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения [14]. Редкими, но тяжелыми осложнениями являются поражение легких - пневмонит, печени - фиброз, цирроз печени. Крайне редко наблюдаются такие осложнения, как гинекомастия [60] и повышение концентрации креатинина в сыворотке [14, 19].

АХП широко применяются при РА. Эти препараты значительно уступают остальным БП по эффективности, но обладают хорошей переносимостью [11]. Поэтому, многие исследователи использовали препараты этой группы для комбинированного применения с другими БП [12, 23, 58, 62].

АХП имеют своеобразные механизмы фармакологической активности [46], которые отличаются от механизмов действия других БП. Механизм действия этих препаратов обусловлен их иммунологическими эффектами. Высказано предположение, что АХП вызывают повышение рН цитоплазмы, нарушая процесс расщепления и презентации аутоантигенов макрофагами CD4+Т-лимфоцитам [43].

В рандомизированных контролируемых исследованиях [22] показана эффективность АХП в отношении показателей суставного синдрома, выраженности боли, общего клинического улучшения по оценке врача и больного, функционального статуса. Существенного влияния лечения АХП на темпы рентгенологического прогрессирования эрозивного процесса в суставах не доказано.

Большой интерес представляет наличие у АХП антиагрегантного, гиполипидемического, гипогликемического, анальгетического эффектов, что также может представлять определенные преимущества при использовании этих препаратов в комплексной терапии РА. Наличие подобных эффектов может позволить направлять лечение также и на профилактику тромбозов, коррекцию нарушений липидного и углеводного обменов и, возможно, на профилактику токсических эффектов на фоне лечения МТ [9].

Частота побочных эффектов у этих препаратов невысокая. Большинство побочных реакций выражены умеренно. Выявляются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще всего - диспепсические). Неврологические нарушения, проявляющиеся головными болями, головокружением, нарушениями сна, обычно умеренные и быстро

исчезают при снижении дозы АХП [9, 26]. Наблюдается поражение кожи, которое может проявляться лихеноидными и макулопапулезными высыпаниями, депигментацией кожи и волос, алопецией (26, 58). Редкими осложнениями являются тромбоцитопения, агранулоцитоз, миастения. Наиболее тяжелым осложнением является поражение глаз - дефекты аккомодации и конвергенции, отложение препарата в роговице, токсическое поражение сетчатки [26, 29, 41]. В литературе имеются данные, что побочные эффекты встречаются у больных РА, получающих ПЛ в дозе 400 мг/сут в 3 раза чаще, чем у больных, получающих 200 мг/сут [9]. Также высказывается мнение о том, что ПЛ, используемый в дозе менее, чем 6,5 мг/кг/сут (<400мг/сут), реже вызывает поражение глаз [29].

В связи с вышеизложенным, МТ и АХП имеют определенные преимущества для использования их в комбинации с другими БП. Многие исследования посвящены комбинации МТ с другими БП. Перспективным считается комбинированное использование МТ и ССЗ. Выявлена как высокая эффективность, так и хорошая переносимость этой комбинации в сроки наблюдения от 6 месяцев до 8 лет, по данным разных авторов, проводящих как ретроспективные, так и проспективные наблюдения [57].

Особый интерес представляет комбинированное применение МТ и АХП. Ряд исследований, посвященных этой комбинации, демонстрируют противоречивость полученных результатов [23, 41]. J.F. Fries и соавт. [50] обнаружили, что при совместном использовании МТ и ПЛ достоверно снижается частота гепатотоксических эффектов МТ. По мнению авторов, это связано с гепатопротективным действием АХП и их способностью вызывать стабилизацию лизосомальных ферментов. В частности, было показано, что ПЛ увеличивает продолжительность ремиссии после отмены МТ и сокращает частоту и длительность обострений. M. Ferraz и соавт. [44] проводили многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое 6-месячное исследование, включающее 82 пациента, получающих монотерапию МТ (7,5 мг/нед) и комбинацию МТ в той же дозе и ДЛ (250 мг/сут). На основании полученных результатов авторы сделали вывод об увеличении эффективности комбинированной терапии, по сравнению с изолированным применением МТ, в отношении ряда показателей суставного синдрома и функциональной способности опорно-двигательного аппарата. Переносимость комбинированной терапии была хуже, чем монотерапии МТ.

Преимущества комбинированной терапии МТ и ПЛ отмечают К. Machold и соавт. [55, 57]. Авторы проводили сравнительное исследование 40 пациентов, получающих МТ (7,5 мг/нед) в сочетании с ПЛ (200 мг/сут), и изолированную терапию ПЛ в той же дозе в 6-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Установлено, что клинико-лабораторная эффективность комбинированной терапии была выше монотерапии ПЛ. Переносимость комбинации оказалась хорошей. Кроме того, авторы отмечают, что в группе, получающей комбинацию МТ и ПЛ, у большего количества пациентов отсутствовало рентгенологическое прогрессирование эрозивного артрита.

Следует подчеркнуть, что мнение большинства авторов сводится к тому, что выбор препаратов для совместного назначения должен основываться на хорошей переносимости каждого из них, минимальной перекрещиваемости побочных реакций, разнонаправленности механизмов действия [35, 46]. Немаловажным фактором является и доступность БП, что особенно актуально, учитывая необходимость их длительного приема.

Выводы.

1. Применение БП в ранних стадиях ревматоидного артрита позволяет снизить тяжесть течения деструктивного процесса.
2. Базисные средства должны назначаться сразу же после установления диагноза.
3. Лечение следует начинать с наиболее эффективных базисных препаратов.
4. Их применение при развитии клинического улучшения целесообразно проводить в течение неопределенно длительного срока.
5. Отсутствие лечебного эффекта конкретного препарата (при условии его достаточно длительного назначения) побуждает заменить его другим базисным средством.
6. Отсутствие лечебного эффекта базисной монотерапии позволяет рассмотреть вопрос о комбинированном назначении базисных препаратов (или использование биологических методов лечения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит на рубеже веков. / под. ред. В.А. Насонова Бунчук Н.В.; в кн: Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина, 2001. С. 61-67.
2. Бодрова Р.А., Лапшина С.А., Салихова А.И. Локальная терапия суставного синдрома. Патогенетический подход к назначению аппликационной терапии и физических факторов. Учебно-методическое пособие. Казань, 2005. 36 с.

3. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматические болезни / Под редакцией В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Москва, 1997. С. 257-294.
4. Гусев Д.Е. Сигидин Я.А. // Клиническая ревматология. 1996. №1. С.29.
5. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит. В кн.: Клиника и иммунопатология ревматических болезней. 1994. С.142-145.
6. Насонов Е.Л. Метотрексат. В кн.: Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., 1996. С.143-168.
7. Насонов Е.Л. Современная классификация противоревматических препаратов. В кн.: Противовоспалительная терапия ревматических болезней. Москва, 1996. С.8-14.
8. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. Москва: Медицина, 1985. 286 с.
9. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит, современная концепция патогенетической терапии. //Materia Medica. 1995. № 1 (5). С.5-17.
10. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии // Тер.Архив. 1996 №5. С. 5-8.
11. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.Л. и др. Лекарственная терапия против воспалительного процесса. М.: Медицина, 1988. 239 с.
12. Сигидин Я.А., Жуковская Г.Н. Новый принцип лечения ревматоидного артрита - комбинированная базисная терапия // Клиническая медицина. 1990. №1. С. 119-124.
13. Сигидин Я.А. Лекарственная антиревматическая терапия. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1994. С. 33-90.
14. Таукумова Л.Н., Муравьев Ю.В. Комбинированная терапия тауредоном и плаквенилом при ревматоидном артрите // Клиническая ревматология. 1996. №3. С. 11
15. Насонова Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 262 с.
16. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы //РМЖ. 2006. Т.14, № 8. С. 573
17. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В., Чемерис Н.А. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. // Клини. фарм.терапия. 2005. №1. С. 72-75
18. Насонова Е.Л. Клинические рекомендации "Лечение ревматоидного артрита" /Под ред. Е.Л. Насонова. Москва, 2006. 117с.
19. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. //РМЖ. 2004. №20. С. 1123-1127
20. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. // РМЖ. 2006. Т. 14, № 25. С. 1769-1778
21. Anderson P. et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized double-blind study // Ann.Intern.Med.1985. v.103. С. 189-190.
22. Bannwarth B. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis // Drugs.1994. v.47. P. 25-50.
23. Bird H. et al. A biochemical assessment of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. // J.Rheum. 1982. №9. P. 36-45.
24. Biro J. et al. The combination of methotrexate and azathioprin for resistant rheumatoid arthritis // Arthr.Rheum. 1987. v.30., №4. Suppl.18
25. Bitter T. Combined disease-modifying chemotherapy for intractable rheumatoid arthritis // Clin. Rheum. Dis. 1984. v.10 (2). P.417-428.
26. Brawer A.E. The combined use of methotrexate and intramuscular gold in rheumatoid arthritis //Arthr.Rheum. 1988. v.31. P.10.
27. Buchbinder R. et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a life table review of 587 patients treated in community practice// J.Rheumatol. 1993. v.20. P. 639-644.
28. Cantagrel A. Review of clinical trials with DMARDs. Rheumatoid arthritis - second line treatment. // A symposium in the Azores., 1994.
29. Cash J., Klippel J. Second-line therapy for rheumatoid arthritis // New Engl.J.of Med. 1994. v.330. P.1368-1375.
30. Chang D., Weinblatter M. The effect of methotrexate on interleukin-1 in patients with rheumatoid arthritis // J.Rheum. 1992. v.19. P. 1678-1682.
31. Clegg D. and HCQ/MTX study group. Combination hydroxychloroquine and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // Arth.Rheum. 1993. v.36. Suppl.1. P.53.
32. Cooperative Clinics Committee of ARA // Arthr.Rheum.1973.v.16.P.353-358.
33. De Silva M., Harleman B.L. // Ann.Rheum.Dis.1981.v.40.P.560-563.
34. Duncan M., Capell H. The use of antimalarials in combination with other disease modifying agents in RA // Lupus. 1996. v.1. P.50-58.

35. Dougados M. et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with single components // *Ann. Rheum. Dis.* 1999. v.58. P.220-225.
36. Dwosh J. et al. Azathioprine in early rheumatoid arthritis: comparison with gold and chloroquine // *Arthr.Rheuma.* 1977. v.20. P. 685-694.
37. Easterbook M. The ocular safety of hydroxychloroquine // *Semin. Arthr. Rheum.* 1993. v.23. Suppl.1. P. 62-67.
38. Edmonds J. et al. Antirheumatic drugs: a proposal for new classification (editorial) // *Arthr.Rheum.* 1993. v.36. P.336-339.
39. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? // *Brit. J.Rheumat.* 1995. v.34. Suppl.2. P.87-90.
40. Farr M., Bacon P. Combination chemotherapy in rheumatoid arthritis // *Brit. J.Rheumatol.* 1987. v.27. P.73-74.
41. Feldman M., Brennar F., Maine R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Ann. Rev.Immunol.* 1996. №14. P.397-440.
42. Felson D., Anderson J., Meenan R. The comparative efficacy and toxicity of secondary line drugs in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* 1990. v.33. P.1449-1461.
43. Ferrante A. et al. Depression of human polymorphonuclear leucocyte function by anti-malarial drugs // *J.Immunol.* 1986. v.58. P.125-130.
44. Ferraz M. et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis // *Scand J.Rheum.* 1994. v.23. P. 231-236.
45. Finbloom D. et al. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine in the development of retinal toxicity // *J.Rheum.* 1985. v.12. P.692-694.
46. Fox R. of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation // *Lupus.* 1993. v.2. P.9-12.
47. Fries J. et al. A toxicity of side-effects among different drugs // *Arthr. Rheum.* 1990. v.33. P.121-130.
48. Felson D., Anderson J., Meenan R. The comparative efficacy and toxicity of secondary line drugs in rheumatoid arthritis // *Arthr.Rheum.* 1990. v.33. P.1449-1461.
49. Finbloom D., Silver K., Newsome D. et al. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine in the development of retinal toxicity // *J.Rheum.* 1985 v.12 P.692-694.
50. Fries J. et al. A toxicity of side-effects among different drugs. // *J.Arthr.Rheum.* 1990. v.33. P.121-130.
51. Furst D. Combination DMARD therapy: rationale and limitations. // *Rheumatology in Europe.* 1995. v.24. Suppl.2. P. 190-194.
52. Fuchs H. et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. // *J.Rheumatol.* 1989. v.16. P.585-591.
53. Haagsma C., Van Riel P., De Rooij D. et al. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. // *Brit J.Rheumatol.* 1994. v.33. P.1049-1055.
54. Haagsma C., van Riel P., van de Putte. Combining sulphasalazine and methotrexate in rheumatoid arthritis: early clinical impressions. // *Brit.J.Rheumat.* 1995. v.34. Suppl.2. P.104-106.
55. Haagsma C. et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled double-blind 52 week clinical trial. // *Brit.J.Rheumatol.* 1997. №36. P. 1082-1088.
56. Hannonen P. et al. Sulphosalazine in early rheumatoid arthritis. // *Arthr.Rheum.* 1993. Vol. 36. P.1501-1509.
57. Hanrahan P. Prospective long-term follow up of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: toxicity, efficacy and radiological progression. // *Brit J.Rheumatol.* 1989 v.28 P. 147-153.
58. Harris E. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implication for therapy. // *N.Engl.J.Med.* 1990. v.322. P. 1277-1289.
59. Hoffmeister R.T. Methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthr.Rheum.* 1972. v.15. P. 114.
60. Hoffmeister R.T. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. // *Am.J.Med.* 1983. v.75. P.69-73.
61. Huskisson E.C. Combination chemotherapy in rheumatoid arthritis. // *Brit. J. Rheumat.* 1987. v.26(4). P. 243-244.
62. Jannuzzi L. et al. Does drug therapy slow radiographic deterioration in rheumatoid arthritis? // *N.Engl J.Med.* 1983. v.309. P.1023-1028.
63. Jeurissen M.E.C., van de Putte LBA, et al. Methotrexate versus azathioprine in treatment of rheumatoid arthritis: a forty-eight week randomized, double-blind trial. // *Arthr.Rheum.* 1991. v.34. P. 961-972.
64. Kantor S. et al. Combination of auranofin and methotrexate as initial DMARD therapy in RA. // *Arthr.Rheum.* 1990. v.33. s-60
65. Khraishi M., Singh G. The role of antimalarials in rheumatoid arthritis - the

- American experience.// *Lupus*. 1996. v. 5. P. 41-44.
66. Kremer J. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. // *Arthr.Rheum*. 1986. v.29. P. 822-831.
67. Kremer J., Rynes R., Bartholomew L. Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of long-term methotrexate therapy// Double-blind study. *Am.J.Med.*, 1987. v.82. P. 781-786.
68. Kremer J., Lawrence D. Methotrexate induces significant changes in IL-1, IL-2, IL-6, and IL-8, but not lymphocyte markers in patients with RA.// *Arthr Rheum.*, 1993. v.36. P. 77.
69. Kushner J. Does aggressive therapy of rheumatoid arthritis affect outcome? // *J.Rheumat*. 1989. v.16. P. 1-4.
70. Kwoh K. et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis.// *Arthr.Rheum*. 1996. № 39. P. 713-722.
71. Laurino J. et al. Action of methotrexate on superoxide production. // *Rev.Esp.Rheumat*. 1993. v.20. Suppl.1, 6
72. Leo B., van der Putte, Piet L. et al. Treatment of Rheumatoid arthritis: towards disease control? // *Rheumatol in Europe*. 1995. vol.24. Suppl.2, 187-189.
73. Le Roux J. et al. Effects of single dose of methotrexate on 5-and 12-lipoxygenase products in patients with rheumatoid arthritis. // *J.Rheumat*. 1992. v.19. P. 863-866.
74. Lopez-Mendez A. et al. Radiographic assessment of disease prognosis in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systemic studies of rheumatic disease program randomized clinical trial of methotrexate, auranafin, two// *Arthr.Rheum*. 1993. v.36. P. 1364-1369.
75. Machold K. et al. Early arthritis therapy: rational and current approach. // *J.Rheumat*. 1998. 25 (Suppl.53). P. 13-19.
76. Martin M. et al. Studies of D-penicillamine and hydrochloroquine used in combination in the treatment of rheumatoid arthritis/ *J Drug Dev*. 1993. v.5. P.207-214
77. Markinson J.A. Worldwide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. // *Semin.Arth.Rheum*. 1991. v.21. Suppl.1, 4-12.
78. Martinez-Osuna P, et al. Lack of immunosuppressive effect of low-dose oral methotrexate on lymphocytes in rheumatoid arthritis// P.Martinez-Osuna, J.Zwolinska, / *Clin.Exp.Rheumat.*, 1993, v.11, 249-254.
79. Miller D. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update.// *Pharmacotherapy*. 1986. v.6. N.4170-178.
80. Nisar M. Methotrexate and sulphasalazine as combination therapy in rheumatoid arthritis. // *Brit.J..Rheumatol.*1994. v.33. P. 651-654.
81. Nuver-Zwart J. et al. A double-blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. // *Ann.Rheum.Dis*. 1989. v.48., N 5. P. 389-395.