

Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование

А.Л. Маслянский¹, Е.П. Иливанова², В.И. Рокоманюк², О.В. Решетняк²,
А.В. Алексеева², С.В. Лапин³, И.Л. Джалалова¹, В.И. Мазуров⁴

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница»; ³Научно-методический центр по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; ⁴ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹V.A. Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Center, Ministry of Health of Russia; ²Leningrad Regional Clinical Hospital; ³Research-Methodological Center for Molecular Medicine, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University; ⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Контакты: Алексей Леонидович Маслянский
esc_4@mail.ru

Contact: Aleksey Leonidovich Maslyansky
esc_4@mail.ru

Поступила 01.11.12

Цель — исследование эффективности и переносимости двух режимов пульс-терапии: сочетанной терапии высокими дозами метотрексата (МТ) и дексаметазона и пульс-терапии дексаметазоном.

Материал и методы. В исследование включены 100 больных ранним ревматоидным артритом (РА), леченные двумя режимами пульс-терапии, с последующим наблюдением в течение 1 года на фоне стандартной терапии МТ. Эффективность лечения оценивали по критериям ACR 20/50/70. Определяли число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, СОЭ, уровень С-реактивного белка, общую активность заболевания, а также потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах и глюкокортикоидах.

Результаты и обсуждение. У пациентов обеих групп после 1-го месяца терапии зафиксирована достоверная положительная динамика со стороны всех оцениваемых параметров активности РА. После проведения сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном к этому времени отмечалось более значимое уменьшение ЧПС, общей оценки активности больным и врачом, а также интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале. К концу 1-го и 3-го месяцев наблюдения 70% улучшение в группе, получившей сочетанную пульс-терапию, отмечалось достоверно чаще, чем после монотерапии.

При последующем наблюдении отмечена тенденция к дальнейшему снижению ЧБС и ЧПС, однако различия между группами нивелировались. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования к 12-му месяцу наблюдения не выявила достоверных различий между пациентами исследованных групп. Различий в частоте нежелательных реакций отмечено не было, тяжелых осложнений не наблюдалось.

Заключение. Сочетанная пульс-терапия МТ и дексаметазоном явилась эффективной и хорошо переносимой методикой, использование которой позволило в кратчайшие сроки добиться значимого снижения активности РА, ускорить наступление терапевтического эффекта МТ и сократить объем симптоматической терапии.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, метотрексат, дексаметазон, пульс-терапия, интенсивная терапия, рандомизированное исследование.

COMBINATION PULSE THERAPY WITH METHOTREXATE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS AND POOR PROGNOSTIC FACTORS: AN OPEN-LABEL RANDOMIZED TRIAL

A.L. Maslyansky¹, E.P. Ilivanova², V.I. Rokomanyuk², O.V. Reshetnyak²,
A.V. Alekseyeva², S.V. Lapin³, I.L. Dzhahalova¹, V.I. Mazurov⁴

Objective: To study the efficiency and tolerance of two pulse therapy regimens: combination pulse therapy with high-dose methotrexate (MT) and high-dose dexamethasone and pulse therapy with dexamethasone.

Subjects and methods. The trial enrolled 100 patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with two pulse therapy regimens and then followed up for 1 year during standard MT therapy. The efficiency of the treatment was evaluated using the ACR 20/50/70 criteria. The number of swollen and tender joints (SJ and TJ), erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein levels, systemic disease activity and a need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids were determined.

Results and discussion. After 1 month of therapy, the patients of both groups showed significant positive changes in all assessed parameters of RA activity. By this time, after combination pulse therapy with MT and dexamethasone, there was a more significant reduction in the number of SJ, total activity scores given by a patient and a physician, and pain intensity according to the visual analogue scale. By the end of 1- and 3-month follow-ups, a 70% improvement was significantly more frequently noted in the combination pulse therapy group than in the monotherapy group.

During a subsequent follow-up, the number of TJ and SJ tended to further decrease; however, the group differences were leveled. Evaluation of X-ray progression trends at 12 months of follow-up revealed no significant differences between the patients of the study groups. There were neither differences in the rate of adverse reactions nor severe complications.

Conclusion. Combination pulse therapy with MT and dexamethasone was an effective and well tolerated option, the use of which could lower RA activity considerably, accelerate the therapeutic effect of MT, and reduce symptomatic therapy volume in the shortest possible time.

Key words: early rheumatoid arthritis, methotrexate, dexamethasone, pulse therapy, intensive therapy, randomized trial.

Современные подходы к терапии ревматоидного артрита (РА) основаны на необходимости наиболее быстрого и полного подавления активности иммуновоспалительного процесса, что позволяет замедлить скорость рентгенологического прогрессирования и улучшить качество жизни больных. Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. предписывают для достижения этой цели возможно более раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), среди которых средством выбора признан метотрексат (МТ) в дозе 15–30 мг/нед. Уже на первом этапе лечения в отдельных клинических ситуациях предусмотрена возможность использования глюкокортикоидов (ГК), обладающих не только противовоспалительным, но и антидеструктивным потенциалом [1, 2]. В то же время широкий спектр нежелательных реакций (НР), вызываемых этой группой препаратов, обуславливает необходимость максимального сокращения сроков гормональной терапии.

Вопрос о преимуществах той или иной схемы использования ГК в лечении РА остается недостаточно изученным. Имеются данные о более быстром подавлении воспалительной активности РА при использовании высоких доз ГК, однако сравнительные исследования до настоящего времени не проводились. Использование сверхвысоких доз ГК в течение короткого периода времени (1–3 дня), так называемая пульс-терапия, позволяет в большинстве случаев эффективно подавлять артрит, а также экстраартикулярные проявления РА [3, 4]. Бельгийскими исследователями были опубликованы данные о достоверном повышении вероятности достижения ремиссии РА при сочетанном использовании пульс-терапии и стандартной терапии МТ в сравнении с монотерапией МТ [5]. Однако комбинация МТ и пульс-терапии ГК значимо уступала по своему антидеструктивному потенциалу комбинации МТ и ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) инфликсимаба, в связи с чем метод не вызвал существенного интереса ревматологов.

Эффект пульс-терапии опосредуется в значительной степени внегеномным действием ГК. Согласно имеющимся экспериментальным данным, наиболее выраженным внегеномным эффектом среди широко применяемых в настоящее время ГК обладает дексаметазон, который при использовании в эквивалентной дозе превосходит метилпреднизолон – существующий стандарт пульс-терапии [6, 7].

Одним из путей повышения результативности пульс-терапии ГК при РА является ее использование в комбинации с высокими дозами цитостатических препаратов, прежде всего МТ. Режим сочетанной пульс-терапии метилпреднизолоном и МТ впервые в отечественной практике был предложен исследователями ФГБУ «НИИР» РАМН как средство борьбы с терапевтической резистентностью [8]. В основе метода лежит отмечаемый многими авторами дозозависимый эффект МТ, а также повышение эффективности препарата при парентеральном (особенно внутривенном) пути введения [9–12].

В настоящее время в отечественной ревматологической практике в лечении РА применяется несколько различных режимов интенсификации терапии, однако малое число сравнительных рандомизированных иссле-

дований затрудняет объективное сравнение результативности и безопасности этих режимов между собой [13, 14].

Цель исследования – оценка влияния сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном и пульс-терапии дексаметазоном у больных ранним РА на параметры клинико-лабораторной активности и прогрессирование рентгенологических изменений.

Материал и методы исследования

Было обследовано 143 больных ранним РА (длительность заболевания ≤ 12 мес). Диагноз устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [15]. Одним из критериев включения в исследование явилось наличие прогностических факторов неблагоприятного течения РА, определяемых как высокая клинико-лабораторная активность в дебюте заболевания: число припухших суставов (ЧПС) > 5 или число болезненных суставов (ЧБС) > 16 , СОЭ по Панченкову > 30 мм/ч; выявление эрозий на рентгенограммах кистей или стоп, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также значимые проявления функциональной недостаточности суставов (значение индекса HAQ ≥ 1).

Прогноз течения РА оценивался как неблагоприятный при наличии у пациента не менее двух из этих факторов. Протокол исследования получил одобрение независимого этического комитета Ленинградской областной клинической больницы.

Основные критерии исключения: системное использование ГК и/или БПВП на момент включения, наличие значимых сердечно-сосудистых, гематологических, ренальных (сывороточный креатинин $\geq 2,5$ мг/дл), печеночных (печеночные ферменты превышают верхнюю границу нормы), метаболических, гастроинтестинальных или эндокринных заболеваний; диагностированный туберкулез, вирусный гепатит, несанированные очаги хронической инфекции или активной острой инфекции; онкологические заболевания в анамнезе за последние 5 лет; ВИЧ-серопозитивность в анамнезе или СПИД, а также злоупотребление алкоголем.

На основании данных критериев было отобрано 100 больных, которые подписали информированное согласие и в дальнейшем приняли участие в исследовании. Рандомизация больных на группы была проведена с использованием генератора случайных чисел программы Microsoft Excel 2000.

Больные основной группы получали пульс-терапию МТ в дозе 50 мг в сочетании с дексаметазоном в дозе 2 мг/кг в 1, 7 и 14-й дни внутривенно капельно. Больные группы контроля получали дексаметазон в дозе 2 мг/кг в 1, 3 и 5-й дни внутривенно капельно.

В дальнейшем всем больным проводилась базисная терапия МТ *per os* в начальной дозе 10 мг/нед. При сохранении неприемлемой клинико-лабораторной активности РА на 1–5-м визитах осуществлялось повышение дозы МТ на 2,5–5 мг до максимальной дозы 25 мг/нед, а также, при наличии показаний, внутрисуставное введение ГК. Все больные в соответствии с существующими рекомендациями получали фолиевую кислоту по

5 мг/нед еженедельно через 24 ч после приема МТ [14]. Все пациенты основной и контрольной групп получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по потребности. При недостаточной эффективности лечения к моменту 3-го визита вместо НПВП к терапии были добавлены низкие дозы ГК (5–10 мг в пересчете на преднизолон) внутрь.

Больные были осмотрены через 1, 2, 3, 6, 12 и 60 мес после начала терапии (визиты 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно). Через 1 год от начала исследования под наблюдением оставалось 88 больных, через 5 лет от момента включения удалось обследовать 46 пациентов.

На каждом визите определялось ЧБС и ЧПС (из 66/68), значение СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ), общая активность заболевания с помощью визуальных аналоговых шкал (ВАШ), индекс НАQ, а также потребность в НПВП и ГК. На 1, 5 и 6-м визитах выполняли рентгенографию кистей и стоп, степень рентгенологического прогрессирования оценивали с помощью индекса SENS [16].

Мониторинг переносимости терапии базировался на клинических и лабораторных признаках (гемограмма, уровни аминотрансфераз). Оценка рентгенологического прогрессирования была проведена по завершении 1 года терапии, а также через 5 лет. Анализ результатов проводили с помощью методов многомерной статистики (пакет программ SAS 9.3). Характеристика пациентов приведена в таблице.

Результаты

После проведения интенсивной терапии у пациентов обеих групп наблюдалось быстрое уменьшение воспалительных изменений суставов. Через 1 мес от начала терапии ЧПС в среднем составило у больных основной группы 6 ± 5 , в контрольной группе 9 ± 8 (рис. 1, а), и было достоверно ниже исходных показателей ($p < 0,05$). В эти же сроки зафиксировано снижение ЧБС в среднем до 9 ± 8 в основной и 11 ± 10 в контрольной группе (рис. 1, б). В основной группе ЧПС после 1-го месяца наблюдения было достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$). В обеих группах отмечалось также достоверное уменьшение боли и общей оценки активности заболевания (рис. 2–4). В то же время не было выявлено достоверных различий между группами по динамике индекса НАQ,

который на втором визите составил $0,43 \pm 0,4$ и $0,47 \pm 0,4$ в основной и контрольной группах соответственно, а также острофазовых маркеров. При последующем наблюдении отмечена тенденция к дальнейшему снижению ЧБС и ЧПС, однако различия между группами нивелировались. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования с использованием индекса SENS к 12-му месяцу наблюдения не позволила выявить достоверные различия между пациентами исследованных групп. К концу 1-го года наблюдения эрозивные изменения суставов были обнаружены у 26 из 87 больных (29,8%).

На протяжении года всего из исследования (из основной и контрольной групп) выбыло 13 больных. Основной причиной исключения больных из исследования являлась их недостаточная исполнительность, один пациент контрольной группы прекратил участие в исследовании из-за плохой переносимости МТ, у второго пациента в связи с сохранением неприемлемо высокой активности РА на 6-м месяце наблюдения начато лечение инфликсимабом.

Пациенты основной группы достоверно реже нуждались в регулярном лечении НПВП. Так, при оценке на 3-м визите ежедневно принимали НПВП 24 из 40 больных контрольной группы, но лишь 10 из 47 больных основной группы ($p < 0,001$). ГК внутрь за период наблюдения были назначены одному больному основной и двум – контрольной группы в связи с неконтролируемой активностью РА.

Также больным основной группы реже требовалось проведение локальной терапии ГК. За 1 год больным основной группы потребовалось 9 процедур внутрисуставного введения ГК (одному из них повторно), тогда как в контрольной группе было выполнено 19 подобных процедур (в том числе двоим пациентам дважды).

Различий в дозировке МТ между группами не было, к 12-му месяцу наблюдения она составила в среднем $13,9 \pm 3,6$ мг/нед. Основным сдерживающим фактором при повышении дозы МТ явилась гепатотоксичность, а также недостаточная исполнительность больных.

Через 3 мес после начала лечения 70% улучшение по критериям ACR достоверно чаще встречалось в основной группе, однако после 12 мес эти различия не выявились.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных групп больных РА

Режим терапии	Пульс-терапия дексаметазоном	Пульс-терапия дексаметазоном и МТ	p
Мужчины/женщины, n	9/39	7/45	>0,05
Возраст, годы, M±δ	54,9±11,7	52,8±11,8	>0,05
Длительность заболевания, мес, M±δ	6,4±3,2	5,6±2,7	>0,05
Серопозитивность по РФ, n (%)	34 (70)	39 (75)	>0,05
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	38 (79)	40 (77)	>0,05
ЧБС, M±δ	20±11	18±10	>0,05
ЧПС, M±δ	16±8	15±8	>0,05
СРБ, мг/л, M±δ	45,9±82,4	32,4±33,9	>0,05
СОЭ, мм/ч, M±δ	31,9±17,2	30,5±16,9	>0,05
НАQ, M±δ	0,9±0,7	1,0±0,6	>0,05
Число больных с эрозивными изменениями суставов кистей/стоп, n (%)	4 (8,3)	6 (11,5)	>0,05

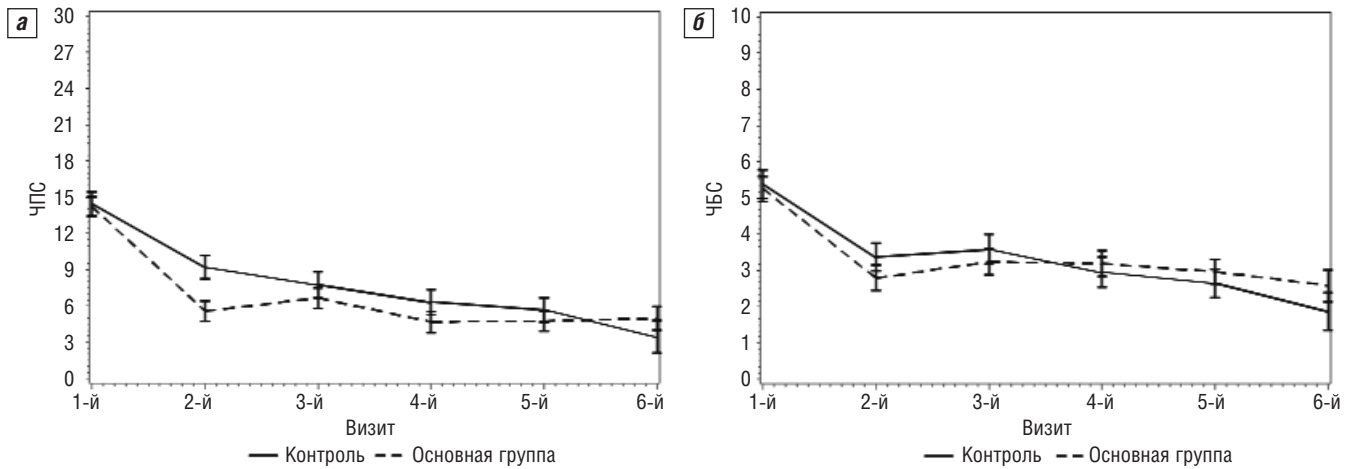


Рис. 1. Изменение ЧПС (а) и ЧБС (б) в исследуемых группах

Оба режима интенсификации терапии достаточно легко переносились пациентами. На фоне пульс-терапии МТ и дексаметазоном у двух пациентов мы отметили повышение активности аминотрансфераз (не более чем в 3 раза), не явившееся основанием для прекращения терапии.

Во всех случаях в ходе дальнейшего наблюдения за больными в течение 1 мес уровни аминотрансфераз вернулись к нормальным значениям. У одной пациентки отмечены минимальные проявления стоматита, которые удалось полностью купировать, не прерывая введения МТ, заменив прием фолиевой кислоты на введение лейковорина. В то же время у одного пациента контрольной группы на фоне приема низкой дозы МТ (10 мг/нед) к 1-му месяцу терапии было отмечено нарастание уровней аминотрансфераз более чем в 5 раз по отношению к верхней границе нормы, что потребовало отмены МТ и исключения больной из исследования.

В дальнейшем (2–12-й месяцы наблюдения) стойкое повышение уровней аминотрансфераз, препятствовавшее повышению дозы МТ, было отмечено у двух больных основной и одного пациента контрольной группы.

Инфекционные эпизоды на протяжении первого месяца терапии были зарегистрированы у трех пациентов: herpes labialis и инфекция мочевыводящих путей у двух больных основной группы, а также один эпизод инфекции мочевыводящих путей в контрольной группе. Во всех случаях инфекционные эпизоды были купированы на фоне традиционной терапии и патогенетического лечения РА не прерывалось.

Более чем в половине случаев у пациентов основной (70%) и контрольной (75%) групп в течение 1–2 сут после проведения пульс-терапии отмечались бессонница, нервозность, учащенное сердцебиение, транзиторное повышение АД.

Обсуждение

Современные рекомендации по терапии РА подразумевают необходимость наиболее быстрого и полного подавления активности иммуновоспалительного процесса. Одним из методов лечения, позволяющим быстро снижать активность заболевания, является пульс-терапия в различных модификациях.

Ранее на базе ФГБУ «НИИР» РАМН были проведены масштабные исследования, в ходе которых оценивалась эффективность и переносимость терапии с использованием высоких доз МТ (40–100 мг на введение), синхронизированных с пульс-терапией метилпреднизолоном и плазмаферезом у наиболее тяжелых и терапевтически резистентных групп больных РА, ювенильным ревматоидным артритом и псориатическим артритом [8, 17–19]. В исследовании, проведенном С.К. Соловьевым и соавт. [8], наблюдались 45 больных РА, средняя длительность заболевания у которых превысила 5 лет. Важнейшими критериями включения в исследование, помимо высокой клинко-лабораторной активности заболевания, были неэффективность или непереносимость ранее назначенной базисной терапии. Больным основной группы (n=25) сеансы пульс-терапии МТ и метилпреднизолоном были синхронизированы с сеансами плазмафереза, тогда как пациентам группы сравнения (n=20) пульс-терапия МТ и метилпреднизолоном проводилась без использования плазмафереза. В дальнейшем всем пациентам был назначен МТ в дозе 10–20 мг/нед. Была продемонстрирована возможность быстрого подавления иммуновоспалительной активности РА на фоне обоих исследуемых режимов терапии. Однако сохранение результатов терапии в течение 6 мес

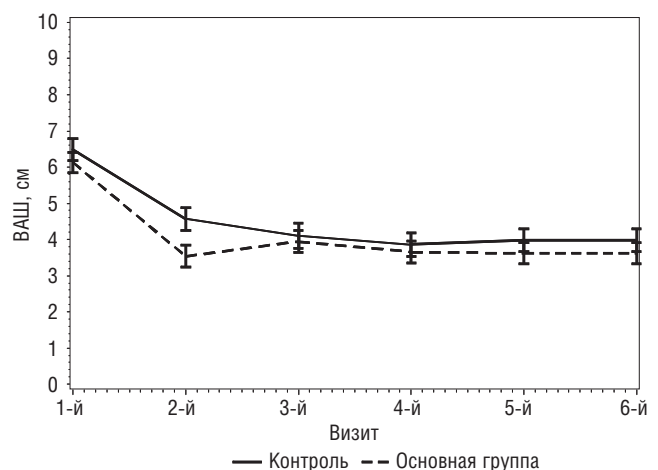


Рис. 2. Оценка тяжести состояния больным по ВАШ, см

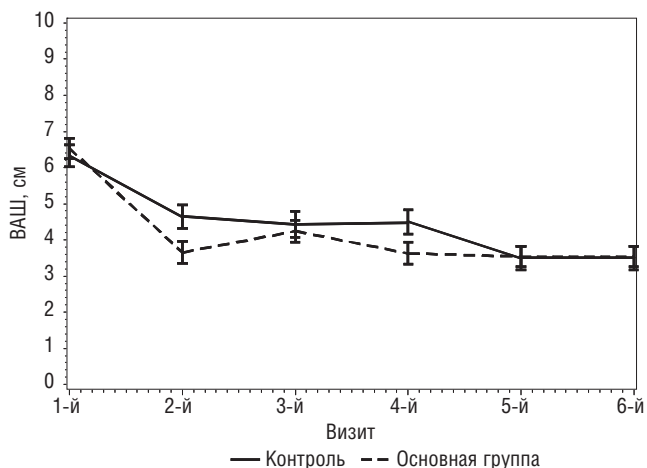


Рис. 3. Оценка интенсивности болевого синдрома больным по ВАШ, см

и более наблюдалось только в группе больных, получивших синхронную интенсивную терапию.

Использование сочетанной пульс-терапии МТ в дозе 30 мг/м² и метилпреднизолоном в группе больных ювенильным хроническим артритом (системный вариант), резистентных к стандартной базисной терапии, включающей ГК, а также стандартные и повышенные дозы МТ, позволило И.П. Никишиной и С.Р. Родионовской [19] достичь существенного снижения иммуновоспалительной активности у всех 14 наблюдаемых пациентов. Ежеквартальное программное применение этого режима пульс-терапии у пяти особо терапевтически резистентных пациентов позволило добиться стойкого клинического улучшения при хорошей переносимости лечения.

Наконец, при проведении программной пульс-терапии метилпреднизолоном и МТ в группе, состоящей из 20 больных псориатическим артритом тяжелого течения, рефрактерных к стандартной терапии, по данным В.В. Бадюкина и Ю.Л. Корсаковой. [17], наблюдалось значительное уменьшение выраженности воспалитель-

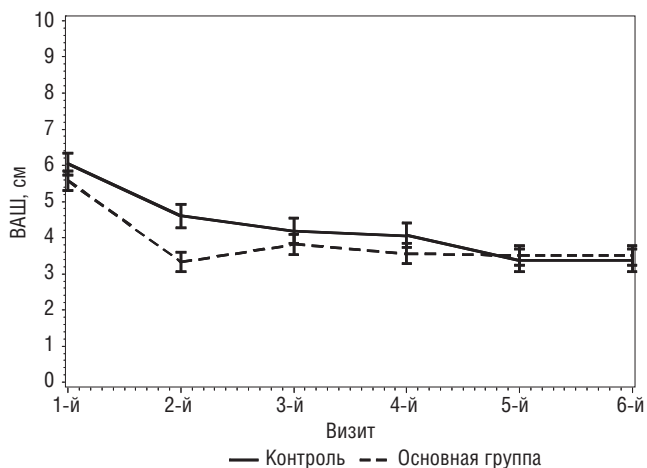


Рис. 4. Оценка тяжести состояния врачом по ВАШ, см

ных изменений суставов и системных проявлений заболевания. Это лечение также способствовало преодолению терапевтической резистентности.

Лишь в единичных случаях наблюдались легкие или среднетяжелые неблагоприятные события, требовавшие временного прерывания терапии.

В этих работах сочетанная пульс-терапия МТ и ГК, как правило, была использована у длительно болеющих пациентов с признаками неэффективности ранее проводимой базисной терапии – как метод преодоления лекарственной резистентности. В нашем исследовании мы попытались сравнить терапевтический потенциал двух различных режимов пульс-терапии в достаточно однородной группе терапевтически «наивных» больных ранним РА.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о достаточно высокой эффективности изучавшихся режимов пульс-терапии, позволяющей быстро подавить активность РА и во многих случаях избежать назначения постоянной системной терапии ГК. Следует отметить преимущество сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном, которая способствовала более быстрой и значимой динамике оцениваемых показателей. При последующем наблюдении различия между группами нивелировались за счет положительной динамики у больных, которым проводилась пульс-терапия только дексаметазоном. Это могло быть связано с накоплением кумулятивной дозы назначавшегося внутрь МТ, эффект которого, по мнению исследователей, появлялся через 2–4 мес от начала терапии.

Кроме того, нивелированию различий могло способствовать более частое использование НПВП и внутрисуставного введения ГК у больных контрольной группы.

Наблюдавшееся нами на фоне сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном снижение потребности в НПВП и локальном введении ГК может способствовать повышению безопасности терапии. В то же время изучавшиеся режимы пульс-терапии не различались по влиянию на темпы рентгенологического прогрессирования РА.

Следует отметить, что проведение сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном способствовало более быстрой реализации терапевтического потенциала МТ, что позволяло оценить его эффективность у большинства пациентов уже к 3-му месяцу терапии. В перспективе это может способствовать более раннему переводу на комбинированную терапию МТ и ГИБП больных РА, не отвечающих адекватно на монотерапию МТ.

Мы не отметили значимых различий в переносимости исследуемых схем терапии. Оба режима интенсификации достаточно легко переносились пациентами.

Заключение

Таким образом, сочетанная пульс-терапия МТ и дексаметазоном явилась эффективной и хорошо переносимой методикой, использование которой позволило в кратчайшие сроки добиться значимого снижения активности РА, ускорить наступление терапевтического эффекта МТ и сократить объем симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006356.
2. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
3. Van der Veen M.J., Bijlsma J.W. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1993;12:500–5.
4. Weusten B.L., Jacobs J.W., Bijlsma J.W. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1993;23:183–92.
5. Durez P., Malghem J., Nzeusseu Toukap A. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthr Rheum* 2007;56:3919–27.
6. Buttgereit F., Brand M.D., Burmester G.R. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999;58:363–8.
7. Kroot E.J., Huisman M.A. Dexamethasone: an «old new» glucocorticoid on the horizon! *J Rheumatol* 2006;33:1201.
8. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чикликчи А.С. Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом тяжелого течения. *Тер арх* 2002;745:52–7.
9. Furst D.E., Koehnke R., Burmeister L.F. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:313–20.
10. Gabriel S., Creagan E., O'Fallon W.M. Treatment of rheumatoid arthritis with higher dose intravenous methotrexate. *J Rheumatol* 1990;17:460–5.
11. Michaels R.M., Nashel D.G., Leonard A. Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1982;25:339–41.
12. Seideman P. Methotrexate – the relationship between dose and clinical effect. *Br J Rheumatol* 1993;32:751–3.
13. Васильева Е.А., Маслянский А.Л., Иливанова Е.П. Варианты интенсификации иммуносупрессивной терапии ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2007;2:30–5.
14. Марусенко И.М. Интенсивная терапия при ревматоидном артрите: реальная эффективность или необходимость в отсутствие альтернативы? *Совр ревматол* 2009;2:29–37.
15. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
16. Dankert T., Nieman F., Rau F. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:941–7.
17. Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л. Интенсивная терапия псориатического артрита. I. Влияние на основные синдромы заболевания. *Науч-практич ревматол* 2006;4:70–9.
18. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М., 2005; 200 с.
19. Никишина И.П., Родионовская С.Р. Метотрексат в терапии ювенильного артрита – новые возможности повышения эффективности лечения. *Фарматека* 2008;6:46–51.