

ОБЗОРЫ

МОНИТОРИРОВАНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ПОДХОДЫ

Д.В.Горячев, Ш.Ф.Эрдес

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое заболевание, требующее от врача постоянного получения обновленной информации о состоянии больного с целью принятия решений о необходимости изменения терапевтической тактики.

Вопрос о рациональной частоте и объеме оценок «активности» болезни, показателей безопасности терапии и значимости их влияния на «исходы» РА («true outcomes») — прежде всего на степень функциональной недостаточности, деструктивные изменения суставов и качество жизни пациента, — в последние годы начал активно обсуждаться зарубежными исследователями.

Основные цели мониторингирования больных РА

Ранее в русскоязычной литературе советского времени для подобного периодического контроля состояния больного с коррекцией терапии, решения вопросов госпитализации и санаторно-курортного лечения использовался термин «диспансеризация». В Большой Советской Энциклопедии диспансеризация определяется как «метод систематического врачебного наблюдения в диспансерах, поликлиниках, медико-санитарных частях, детских и женских консультациях за состоянием здоровья определенных групп здорового населения (промышленных рабочих, детей до 3 лет, спортсменов и т. д.) или больных хроническими болезнями (например, ревматизмом) с целью предупреждения и раннего выявления заболеваний, своевременного лечения и профилактики обострений».

Исторически система диспансеризации в СССР формировалась именно для больных ревматической лихорадкой («ревматизмом»), в дальнейшем приобретенный опыт и очевидные результаты позволили распространить принципы диспансеризации на больных другими ревматическими заболеваниями (РЗ): РА, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка и др.

В англоязычной литературе термину диспансеризация наиболее соответствует понятие «monitoring» или «follow-up» (наблюдение, контроль за состоянием больного).

Система диспансеризации больных РА советского периода ставила следующие взаимосвязанные задачи:

- динамический контроль за течением РА;
- снижение активности болезни до минимального уровня;
- коррекция проводимой терапии;
- осуществление реабилитационных мероприятий;
- решение вопросов трудоспособности, трудоустройства или определение признаков инвалидности больного;
- вторичная профилактика обострений РА;
- определение показаний для госпитализации больных или направления их на санаторно-курортное лечение [6].

Целью диспансеризации, так или иначе, было своевременное оказание медицинской помощи для продления срока сохранения функциональной активности больного, что включало полный объем мероприятий, связанных не только с медицинским обслуживанием больных РА, но и решением социальных проблем и реабилитацией. То есть, система диспансеризации советского периода подразумевала более широкий спектр мероприятий по сравнению с системой мониторингирования: она включала не только сбор медицинской информации о больном, но и активное решение социальных проблем и вопросов реабилитации.

В современных условиях воспроизведение диспансеризации больных РА, регламентированной в советское время, вряд ли возможно, как по причине изменения системы финансирования, так и отсутствия доказательной базы, удовлетворяющей современным требованиям доказательной медицины. Вместе с тем в 2005г Президентом РФ в ряд важнейших задач, стоящих перед здравоохранением, была поставлена организация диспансерного наблюдения за работающим населением [3].

В Европе проблема системного мониторингирования РА в рутинной клинической практике была оз-

вучена в 2002г в редакторской статье J. Fransen с соавт.: «Достоинства мониторинга: нужно ли наблюдать всех больных РА в рутинной практике?» [11]. Автор дает четкую установку на то, что в клинической практике контроль воспалительной активности РА должен осуществляться не менее тщательно, чем контроль безопасности препаратов. Автор считает, что периодичность визитов больного РА к лечащему врачу должна быть не менее 1 раза в 3 мес, и объем получаемой информации должен быть достаточен для ответов на следующие вопросы:

- эффективна и необходима ли избранная терапия?
- под контролем ли находится воспалительная активность РА?
- нет ли избыточности в используемом арсенале лекарственных средств?
- нет ли у пациента быстро прогрессирующего варианта РА, требующего назначения агрессивной терапии?
- продолжать ли терапию выбранным базисным препаратом (БПВП)?
- нужно ли титрование дозы БПВП?
- следует ли ожидать развития эффекта от использования БПВП в перспективе?

Далее будут обсуждены направления в мониторинге состояния больных РА и влияние мониторинга на переменные показатели эффективности лечения, такие как активность болезни, деструктивные изменения в суставах и функциональная активность пациента.

Мониторирование активности болезни

В современной ревматологии основной целью лечения РА признано достижение ремиссии заболевания или, как минимум, его низкой активности [26]. Под активностью в данном случае понимается интегральный и, в определенной степени, субъективный показатель, связанный с выраженностью болевого синдрома, распространенностью и степенью воспалительного поражения суставов и изменениями таких «показателей воспаления», как СОЭ и СРБ крови. Концепция терапии основана на следующем постулате: подавляя активность болезни, удастся добиться улучшения качества жизни и функциональных возможностей больных и затормозить развитие деструктивных изменений суставов. Большое число исследований служит доказательной базой для указанной концепции [27, 28, 30].

Так, было показано, что персистирующая высокая активность РА, измеряемая в значениях индекса DAS (Disease Activity Score), достоверно ассоциируется с последующим ухудшением функциональной активности больных, определяемой по HAQ [27] и повреждением суставов [28]. Высокий усредненный за годичный период уровень активности РА по DAS прямо связан с увеличением в последу-

ющем интенсивности деструктивных изменений суставов, измеряемой в значениях индекса Шарпа [28]. Многочисленные исследования эффективности БПВП [30] подтверждают тот факт, что снижение показателей активности болезни позволяет в 2-10 летней перспективе уменьшить развитие повреждений суставов и, самое главное, улучшает функциональный статус больных.

В данной связи следует упомянуть и вопрос о связи воспалительной активности РА с более быстрым развитием атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца у больных РА, что объясняют сходством патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и формирования атеросклеротического поражения сосудов [4, 20].

Таким образом, активность болезни признается в качестве так называемой суррогатной конечной точки в лечении РА¹. Вместе с тем не существует единственного параметра, определяющего эту самую «активность» РА, что порождает проблему ее оценки практикующим врачом.

К сожалению, отсутствует какой-либо единственный показатель, могущий быть использованным в качестве «стандарта» активности РА. Так, значения СОЭ, по данным F. Wolfe и соавт. [31], могут находиться на уровне нормы у 40% больных РА. Очевидно, что только субъективные характеристики, например интенсивность болевого синдрома, также не могут использоваться в качестве показателя активности болезни.

Показано, что лишь комбинированные показатели, учитывающие как субъективные характеристики активности РА (боль, скованность и др.), так и данные лабораторных исследований (СОЭ, СРБ), могут отражать с достаточной степенью надежности изменения в состоянии больных РА [13].

На сегодняшний момент в Европе наиболее используемым для оценки активности РА становится индекс DAS [10]. Индекс представляет собой конечное значение от 0 до 10, имеющее в популяции больных РА нормальное распределение (распределение Гаусса). Он включает в себя число припухших и болезненных суставов, значение СОЭ и общую оценку активности болезни пациентом. Основным достоинством индекса DAS является то, что он количественно характеризует активность болезни на любой момент времени.

Делаются попытки введения более простых индексов активности, в которых исходные показатели могут быть использованы без предварительной математической обработки, например индекс SDAI (Simplified Disease Activity Index) [8].

В России разрабатывается показатель воспалительной активности (ПВА), определяемый как сум-

¹ «Суррогатную конечную точку» («суррогатный исход», промежуточный исход) можно определить как относительно легко измеряемый параметр, предсказывающий ... отдаленный исход терапевтического вмешательства, но не являющийся самим по себе прямым показателем пользы или вреда. [2].

ма числа припухших суставов, оценки состояния здоровья пациентом (в мм по ВАШ) и значения произведения СОЭх10 [5].

Вместе с тем, по мнению Т. Pincus [23], зачастую для практикующего клинициста при анализе эффективности терапии не нужны подсчеты индексов и данные лабораторных анализов, а достаточно услышать позитивный ответ на вопрос «как дела?» [23], чтобы убедиться в адекватности терапии. Однако это, видимо, утрированный взгляд на проблему, ведь данный подход не позволяет лечащему врачу получить более или менее объективную информацию о степени воспалительной активности и скорости прогрессирования заболевания.

Вопрос о влиянии мониторингирования активности на течение РА исследовался в работе J. Fransen с соавт. [10]. Оказалось, что оценка активности РА в течение 24 нед с использованием показателя DAS28 с целью изменения («усиления») терапии при значении $DAS28 > 3,2$ позволяет добиться достоверно более частого снижения активности заболевания к 24 нед, по сравнению с группой со стандартным подходом, сложившимся в клинической практике и основанным на субъективном мнении врача. В этом исследовании мониторинг активности осуществлялся на 0, 4, 12 и 24 нед. Участвовало 205 больных в центрах, осуществляющих мониторинг значений DAS28, и 179 пациентов в центрах с обычным ведением больных РА. В начале исследования активность болезни по DAS28 в обеих группах пациентов была одинакова — средние значения $4,5 \pm 1,2$. К 24 нед 31% больных в группе с мониторингом активности имели низкие значения DAS28 ($\leq 3,2$), в то время как в группе с обычным ведением доля таких больных была достоверно ниже и составила лишь 16%. Изменения в терапии БПВП проводились в 18% визитов больных группы с контролем DAS28 и в 8% группы больных с обычным ведением. Таким образом, было показано, что мониторинг активности заболевания косвенно влияет на конечный результат терапии в виде снижения активности РА.

Более впечатляющие результаты, подтверждающие значимость стратегии мониторингирования активности РА по индексу DAS в отношении не только достижения ремиссии и низкой активности болезни, но и реальных показателей исхода РА: степени деструктивных изменений суставов и степени функциональной недостаточности пациента, получены в исследовании TICORA [14]. Доля больных с ремиссией или низкой активностью к окончанию исследования в группе со стратегией мониторингирования индекса DAS, заключающейся в изменении терапии при значении индекса выше 2,4, составляла 65% по сравнению с группой контроля — 16%. Очевидна разница в достижении общепризнанного «суррогатного» показателя эффективности терапии РА. При этом результат был получен не за счет раз-

ницы в арсенале лекарственных средств в обеих группах, а при использовании технологии обоснованного принятия решения о необходимости изменения терапии.

Помимо мониторингирования активности РА J. Fransen с соавт. считают рациональным проводить наблюдение за показателями функциональной активности больных для получения данных об эффективности терапии [11]. Однако для индексов функциональной активности, например HAQ, во-первых, не существует валидированных цифровых показателей, характеризующих адекватный «ответ» пациента на терапию, во-вторых, чувствительность изменений HAQ имеет четкую обратную взаимосвязь с продолжительностью болезни [9]. То есть, если при небольшой продолжительности РА мониторинг функциональной активности больных может иметь значение, то при «позднем» РА его актуальность снижается.

Мониторирование показателей безопасности терапии РА

Основные принципы мониторинга показателей безопасности терапии РА сформулированы в рекомендациях ACR 1996г [15], где для наиболее часто используемых препаратов — метотрексата и сульфасалазина — представлены следующие сроки контроля состояния пациента:

- Метотрексат: контроль каждые 4-8 нед (общий анализ крови, «печеночные» ферменты и креатинин).

- Сульфасалазин: первые 3 мес — каждые 2-4 недели (общий анализ крови), далее каждые 3 мес.

Указанные рекомендации представлены в главе по противоревматическим препаратам отечественного Федерального руководства по использованию лекарственных средств (табл. 1).

К 2002г в рекомендации ACR по мониторингу больных РА, получающих метотрексат, были внесены изменения, связанные с необходимостью более частого проведения лабораторных исследований у пациентов, получающих препарат в течение первого года терапии (табл. 2).

Результаты масштабного исследования, проведенного по результатам опроса 3121 ревматологов США и данным обследования около 20 тыс. больных, представлены в материалах ACR [19]. В работе показано, что первые 3 мес более 90% ревматологов выполняют рекомендации ACR по частоте и объему обследования больных, однако после 1 года терапии комплаентность падает до 50% в отношении частоты (1 раз в 4-8 нед) контроля общего анализа крови и «печеночных» ферментов. Оценка результатов более 49 тыс общих анализов крови и 18,5 тыс анализов «печеночных» ферментов у больных РА (среди которых около 50% принимали метотрексат) показала частоту отклонений в пересчете на 1000 пациенто-лет, представленную в табл. 3

Таблица 1

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИНАМИЧЕСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПОВОЧНЫМИ
ЭФФЕКТАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ [7]**

Препараты	Побочные эффекты, требующие наблюдения	Базовое исследование	Наблюдение в динамике	Лабораторные исследования
НПВП	Поражение ЖКТ	Общий анализ крови, креатинин, АСТ, АЛТ	“Черный” кал, диспепсические явления, боль в животе, отеки, затруднение дыхания	Общий анализ крови 1 раз в год. Печеночные пробы, креатинин (по мере необходимости)
ГК	АГ, гипергликемия	АД, денситометрия у больных с высоким риском остеопороза	АД каждый визит, полиурия, полидипсия, отеки, одышка, нарушения зрения, ожирение	Уровень глюкозы в моче 1 раз в год
Противомаларийные средства	Поражение сетчатки	Не требуется, за исключением больных старше 40 лет, имеющих заболевания глаз в анамнезе	Нарушение зрения, фундоскопия и поля зрения каждые 6–12 мес	Не требуются
Сульфасалазин	Миелосупрессия	Общий анализ крови, АСТ и АЛТ	Признаки миелосупрессии, фотосенсибилизация, сыпь	Общий анализ крови каждые 2–4 нед в течение первых 3 мес, затем каждые 3 мес
Метотрексат	Миелосупрессия, печеночный фиброз, легочные инфильтраты или фиброз	Общий анализ крови, рентгеноскопия грудной клетки, маркеры гепатита В и С (группы с высоким риском), АСТ, АЛТ, альбумин, ЩФ, креатинин	Признаки миелосупрессии, одышка, тошнота/рвота, увеличение лимфатических узлов	Общий анализ крови, тромбоциты, АСТ, альбумин, креатинин (каждые 4–8 нед)
Препараты золота	Миелосупрессия, протеинурия	Общий анализ крови и мочи, тромбоциты, креатинин	Признаки миелосупрессии, отеки, сыпь, язвы в ротовой полости, диарея	Общий анализ крови и мочи, тромбоциты каждые 1–2 нед в течение первых 20 нед, затем во время каждой инъекции

Из данной таблицы, видно, что наиболее частым нежелательным явлением при использовании метотрексата является повышение АСТ в пределах до 3 норм и снижение числа тромбоцитов. Упрощенно говоря, если популяцию в 200 больных РА, получающих метотрексат в стандартных дозах, наблюдать в течение 5 лет, то у 59 пациентов будет от-

мечен подъем АСТ до 3 норм и у 26 снижение числа тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$ и меньше. В рекомендациях АСР факт частого повышения трансаминаз учитывается требованием более частого их контроля и повторов анализов каждые 2 нед при персистировании умеренного подъема их уровня. Вместе с тем аналогичного требования к контролю числа

тромбоцитов нет, хотя частота снижения тромбоцитов только в 2 раза ниже, а серьезность данного нежелательного явления не может рассматриваться как менее значимая, в сравнении с повышением уровня трансаминаз до 3 норм. При этом весьма значимым следует признать тот факт, что частота цирроза печени у больных, принимающих и не принимающих метотрексат, не отличалась, как и частота повышения концентрации АЛТ. Усредненный верхний порог концентрации АЛТ в популяции больных РА был 36 Ед/л.

Большая частота отклонений лабораторных показателей фиксировалась в первый год терапии. То есть, в реальной практике рекомендации по мониторингованию больных в США выполняются в первый год наблюдения за больным, далее они соблюдаются менее чем в половине случаев. В этой ситуации возникает вопрос о целесообразности выполнения указанных рекомендаций при длительном лечении больных с позиции реальной клинической практики. Так как, безусловно, каждый визит к ревматологу и лабораторное обследование требуют определенных экономических и временных затрат как

со стороны больного, так и со стороны лечебного учреждения.

Клинико-экономический аспект мониторингования больных РА

Клинико-экономический аспект любой медицинской технологии приобретает в современных условиях все большее значение. Профессор П.А. Воробьев выделяет две основные тенденции в мировом и российском здравоохранении, ведущие к потребности анализа как клинической, так и экономической эффективности медицинского вмешательства:

« — растущая стоимость медицинского обслуживания (за счет постарения населения, постоянного появления новых более дорогостоящих технологий и возросших ожиданий пациентов) при ограниченных возможностях финансирования;

— нерациональное использование ограниченных ресурсов» [1].

Сказанное выше позволяет утверждать, что мониторингование больных РА представляет собой ме-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИНАМИЧЕСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТОТРЕКСАТОМ И СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ (ПО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ACR 2002г) [22]

Таблица 2

Препарат	Оценка в начале терапии	Оцениваемые показатели
Сульфасалазин	Общий анализ крови, «печеночные ферменты», глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа	Общий анализ крови каждые 2-4 нед — первые 3 мес, далее каждые 3 мес
Метотрексат	Рентгенография грудной клетки, общий анализ крови, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, альбумин, гепатит В и С	Общий анализ крови, креатинин, «печеночные» ферменты ежемесячно первые 6 месяцев; далее каждые 2 мес. При изначально минимальном подъеме АЛТ, АСТ (<2 норм), повтор анализов через 2 нед. При умеренном повышении трансаминаз (<3, но >2 норм) — повтор анализов каждые 2 нед со снижением дозы препарата. При персистировании повышения АЛТ, АСТ (>2 норм, <3 норм) прервать терапию и по необходимости выполнить биопсию печени

ЧАСТОТА ИЗМЕНЕНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ 20 ТЫСЯЧ БОЛЬНЫХ РА (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВЕДЕННОГО В США) [19]

Таблица 3

Показатель	Частота на 1000 пациенто-лет
Снижение числа лейкоцитов меньше $3,5 \times 10^9/\text{л}$	5,2
Снижение числа лейкоцитов меньше $3,0 \times 10^9/\text{л}$	1,9
Снижение числа тромбоцитов меньше $150 \times 10^9/\text{л}$	18,9
Снижение числа тромбоцитов меньше $100 \times 10^9/\text{л}$	7,9
Повышение концентрации креатинина больше 2,0 мг/дл	1,5
Повышение концентрации креатинина больше 3,0 мг/дл	-
Повышение АСТ >1 нормы	49,6
Повышение АСТ >2 норм	9,3
Повышение АСТ >3 норм	4,2

дицинскую технологию, которая способна повлиять на исходы заболевания: уменьшение функциональных ограничений больных, снижение частоты нежелательных явлений от используемой терапии, улучшение качества жизни больных, и, безусловно, имеющую определенную стоимостную характеристику.

В Великобритании было проведено сравнительное исследование двух подходов к мониторингу больных РА [21].

Сравнивались следующие схемы:

1. Традиционная система с определением сроков следующего визита пациента специалистом-ревматологом (интервал между визитами к врачу в Великобритании обычно составляет 3–6 мес).

2. Схема с инициированными больными по телефону посещениями первичного звена (амбулаторный врач или средний медицинский персонал), которыми определяется необходимость осмотра пациента специалистом-ревматологом.

В двух рандомизированно набранных группах наблюдалось 104 и 105 больных РА соответственно.

Разницы в состоянии пациентов и активности заболевания между двумя группами ко 2-му, 4-му и 6-му годам наблюдения не было обнаружено. Кроме стандартных опросников (SF-36), проводили оценки «удовлетворенности медицинской помощью» и «доверия к медицинскому персоналу», по которым в группе с инициацией консультаций самим пациентом значения были выше (лучше). Число визитов к ревматологу-специалисту в группе с инициацией визитов пациентом оказалось на 38% меньше по сравнению с первой группой. Авторы исследования предполагают, что полученные ими результаты могут иметь значение для принятия административных решений по изменению организации медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

11. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. М., «Ньюдиамед», 2004.
2. Гринхальх Г. «Основы доказательной медицины». «ГЭОТАР-МЕД» 2004, 117
3. Медицинский вестник, 12.10.05, 25, стр. 1–1.
4. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер. архив, 5, 2004, 5–7.
5. Олюнин Ю. А., Балабанова Р. М. Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике. Тер. архив, 2005, 5, 23–26.
6. Трофимова Т.М., Алекберова З.С., Суровцева В.М., с соавт. Диспансеризация больных ревматоидным артритом. Ревматология, 1985, 3, 25–28.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Министерство здравоохранения РФ, 2004г (Выпуск V).
8. Aletaha D., Smolen J. The simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford), 2003, 42, 244–245.
9. Aletaha D., Ward M.M. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. Ann. Rheum. Dis., 2006, 65, 227–233.
10. Fransen J., Bernelot Moens H., Speyer I., Van Riel P L C M. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomized controlled trial. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64, 1294–1298.
11. Fransen J., Stucki G., van Riel P. The merits of monitoring: should we follow all our rheumatoid arthritis patients in daily practice? Rheumatol., 2002, 41, 601–604.

12. Fransen J., van Riel P.L.C.M. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp. Rheum.*, 2005, 23, 5, suppl. 39, s093-s099.
13. Goldmith C.H., Smythe H.A., Helewa A. Interpretation and power of pooled index. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 575-578.
14. Grigor C., Capell H.A., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (TICORA study): A single-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 364, 263-269.
15. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 723-731.
16. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 713-722.
17. Hetlevik I., Holmen J., Kruger O. Implementing clinical guidelines in the treatment of hypertension in general practice. Evaluation of patient outcome related to implementation of a computer-based clinical decision support system. *Scand. J. Primary Health Care*, 1999, 17, 35-40.
18. Hunt D.L., Haynes R.B., Hanna S.E., Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes. A systematic review. *JAMA*, 1998, 280, 1339-1346.
19. Giles J., Bathon J. Methotrexate, Laboratory Testing and Risk of Serious Illness: Analyses in 20,000 Patients. *Johns Hopkins Arthritis ACR 2003. Highlights on Rheumatoid Arthritis Treatments – Abstract 1068.*
20. Blair P.S., Memel D., Perry M.G. et al. Patient initiated outpatient follow up in rheumatoid arthritis: six year randomised controlled trial. *BMJ*, 2005, 330, 171-177.
21. Kitas G.D., Banks M.J. Accelerated cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Highlights 2001-02*, 43-49
22. Pharmacological Strategies under the treatment of Rheumatoid Arthritis. Updated May, 2002.
23. Pincus T. Documenting quality management in rheumatic disease: are patient questionnaires the best (and only) method? *Arthr. Care Res.*, 1996, 9, 339-348.
24. Shiffman R.N., Liaw Y., Brandt C.A., Corb G.J. Computer-based guideline implementation systems: a systematic review of functionality and effectiveness. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 1999, 6, 104-114.
25. Simon C.H., Vliet-Vlieland T.P., Dijkmans B.A. et al. Laboratory screening for side effects of disease modifying antirheumatic drugs in daily rheumatological practice. *Scand. J. Rheumatol.*, 1998, 27, 170-179.
26. Smolen J.S. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Practice&Research Clin. Rheumatol.*, 2005, 19, 1, 163-177.
27. Welsing P.M.J., Gestelam V., Swinkels H.L., Kiemeny L. et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2009-2017.
28. Welsing P.M.J., Landewe R.B., Van Riel P.L. et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 2082-2093.
29. Wijnands M.J., Van Riel P.L. Management of adverse effects of disease-modifying antirheumatic drugs. *Drug Safety*, 1995, 13, 219-227.
30. Wolfe F., Cush J.J., O'Dell J.R., et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 14-30.
31. Wolfe F., Michaud K. The clinical and research significance of erythrocyte sedimentation rate. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 1227-1237.

Поступила 15.01.06