

Enflamatuar ağrı ve yeni tedavi hedefleri

Burak Erer*, Ahmet Gül**

SUMMARY

Inflammatory pain and new therapeutic targets

Pain is one of the cardinal manifestations of rheumatic disorders, which are quite prevalent and an important cause of morbidity and mortality in the population. In inflammatory rheumatic disorders, synovial inflammation causes peripheral and central sensitization by the nociceptive stimuli. This process is affected by the interaction of cognitive, sociocultural and environmental factors of the individual, which affect the perception and interpretation of pain. Treatment of the underlying cause is the most important goal of the pain management. Treatment strategies only focusing on pain management can not prevent joint damage and disability. Therefore, we have been experiencing very promising results with the new disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents, which control the inflammatory process efficiently. Since there is an interaction of the somatic components (nociception and its central transmission) with the cognitive components (belief, mood and behavior), a combination of pharmacologic and cognitive-behavioral (including physical) therapies, appropriate to the individual patient, is recommended.

Key words: Rheumatologic diseases, inflammatory arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, coxib, biological agents.

ÖZET

Romatizmal hastalıklar toplumda sık karşılaşılan ve yaşam kalitesinde azalma ile sosyoekonomik kayıplara neden olabilen, genellikle kronik seyirli hastalıklardır. Enflamatuar romatizmal hastalıklarda ağrı en belirgin semptom olup, morbiditeye olan ciddi katkısı nedeni ile tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Artritli bir eklemden ağrı, başlıca nosiseptif uyarılarla periferik ve merkezi duyarlılaşmanın gelişmesi sonucu ortaya çıkmakta, bu süreçte kişinin ağrıyı algılamasında etkili bilişsel, sosyokültürel ve çevresel değişkenleri katkıda bulunmaktadır. Altta yatan nedenin etkili ve kalıcı şekilde tedavi edilmesi ve böylece periferik-santral duyarlılaşmanın engellenmesi ile ağrı kontrolünün sağlanması tedavideki en önemli hedefi oluşturmaktadır. Bu amaçla gerek enflamatuar artritler gerekse dejeneratif hastalıklarda nedene yönelik bir çok yeni ilaç tedavisi geliştirilmekte ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Tüm bu ilaç uygulamaları yanında ağrı kontrolündeki başarıyı artıracak psikososyal faktörlerin de dikkate alınarak düzenlenmesi ve uygun rehabilitasyon çalışmalarının sürdürülmesi yerinde ve bilimsel bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Romatizmal hastalıklar, enflamatuar ağrı, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, koksib, biyolojik ajanlar

(*) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Uzm. Dr.

(**) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Başvuru adresi:

Uzm. Dr. Burak Erer, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, 34390 Çapa, İstanbul
e-posta: burakerer@yahoo.com

(*) Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, M.D.

(**) Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Prof. M.D.

Correspondence to:

Burak Erer, M.D., Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, 34390 Çapa, Istanbul, TURKEY
e-mail: burakerer@yahoo.com

Romatizmal hastalıklar toplumda sık görülen sağlık sorunları arasında, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmaları, yaşam kalitesinde azalma ve sosyoekonomik kayıplarla sonuçlanmaları ile ön plana çıkan hastalıklardandır. Romatizmal hastalıklar seyir ve prognoz açısından ciddi farklılıklar gösteren geniş bir grubu kapsamaktadır. Bununla beraber enflamatuar, dejeneratif ya da diğer nedenlere bağlı romatizmalarda hemen daima en çok görülen semptom ağrıdır. Ağrı önemli bir morbidite nedeni olmanın yanısıra, hareket kısıtlılığı ve eklemlerde ortaya çıkan şekil bozukluklarından daha fazla sosyoekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Bundan dolayı hedeflerimiz arasında, altta yatan hastalık sürecinin tedavisi ile birlikte, ağrının da giderilmesi büyük önem taşımaktadır.

Patofizyoloji

Romatizmalı hastalarda görülen ağrılar, doku hasarından bağımsız ve yaygın karakterde olabileceği gibi (örneğin fibromiyalji sendromu), doku hasarı ile doğrudan ilişkili ve eklem bölgesine sınırlı özellikte de olabilir (örneğin enflamatuar artritler). Sinoviyal eklem anatomik açıdan değerlendirildiğinde, eklem kapsülü, ligamentler, sinoviyal zar, subkondral kemik ve periost, ağrı oluşumunda afferent reseptörler olarak görev almaktadırlar. Bu reseptörlerin mekanik nedenlerle ve/veya kimyasal uyarılar sonucunda uyarılması ile ağrı ortaya çıkabilmektedir. Artritli bir eklemden ağrı oluşumu, başlıca nosiseptif uyarılarla periferik ve merkezi duyarlılaşmanın gelişmesi sonucunda olur (Milton 2003). Kas-iskelet sisteminde ağrıya ait en belirgin klinik bulgu hassasiyetin gelişmesidir ki, bu durum hiperaljezi ve allodini olarak adlandırılan iki klinikopatolojik fenomeni içine almaktadır. Hiperaleji hasar verici bir uyarana artmış ağrı yanıtı olarak tanımlanırken, ağrı uyarması beklenmeyen, zararsız bir uyarıya ağrı cevabının oluşması allodini olarak ifade edilebilir. Bu fenomenin reseptör ve afferent fibril seviyesindeki nörofizyolojik karşılığı olan 'duyarlılaşma' ağrı yanıtında azalmış eşik düzeyi, eşik düzeyini geçen uyarana artmış ağrı cevabı ve spontan aktivite olarak tarif edilir (Milton 2003). Primer allodini/hiperaleji hasar alanında ortaya çıkarken, sekonder allodini/hiperaleji hasarlı doku çevresindeki sağlam dokuda gözlenebilmektedir. Primer kutanöz hiperalejide temel mekanizma Aδ ve C tipi afferent sinir uçlarının termal uyarılar ile duyarlılaşmasıdır. Sekonder hiperalejide merkezi duyarlılaşma söz konusu olup bu duyarlılaşmanın omu-

rilik seviyesinde sürekli nosiseptif uyarı sonucu ortaya çıkan artmış aktivite, periferik uyarılara artmış yanıt ve dorsal boynuz hücrelerinde reseptör alanlarının genişlemesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (Coderre ve ark. 1993).

Tüm bu mekanizmalar ışığında artritli bir hastada ağrı tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle enflamasyonun tedavi edilerek periferik duyarlılaşmanın önüne geçilmesi ve nosiseptif uyarılar varlığında ortaya çıkan merkezi duyarlılaşmanın yani nöropatik ağrının tedavi edilmesi hedeflenmelidir. Bunun yanısıra ağrı kesiciler, mekanik bozuklukların düzeltilmesi ve bilişsel-davranışsal tedaviler de ağrının giderilmesinde, bireysel olarak değişen oranlarda yararlanması gereken diğer tedavi yöntemleri olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi Hedefleri

Enflamatuar artritli bir hastada tedavi hedefleri, belirti ve bulguları düzeltmek, eklemde yapısal hasarının gelişmesini önlemek ve eklem fonksiyonlarını korumak olarak özetlenebilir. Belirti ve bulguların semptomatik tedavisinde kortikosteroidler ve non-steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar kullanılabileceği gibi, bu amaçla hastalık patogenezine yönelik temel etkili tedaviler de kullanılmaktadır.

i. Artritlerde semptomatik tedavi

Analjezikler, klasik NSAİ ilaçlar ve koksibler olarak bilinen siklooksijenaz-2 (COX₂) selektif ilaçlar (rofekoksib, selekoksib, valdekokoksib, lumirakoksib) artritlerde ağrı başta olmak üzere enflamasyonun semptomatik tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Klasik NSAİ ilaçlar hem COX₁ hem de COX₂ inhibisyonu yaparak enflamasyonu baskırlar. Belirgin gastrointestinal yan etkileri yanında, özellikle yaşlılarda artmış renal ve kardiyovasküler yan etki potansiyeli taşımaktadırlar. Klasik NSAİ ilaçların, hayatı tehdit eden üst gastrointestinal sistem kanama riskini tüm yaş grupları dikkate alındığında 2.7 kat artırıyor olması (Lanza 1998), daha az gastrointestinal kanama ve perforasyon riski taşıyan COX₂ selektif ilaçların kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ancak koksibler ile birlikte ödem, hipertansiyon ve tromboembolik olaylarda artış gözlenmesi ve son yapılan çalışmalarda artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile ilişkilerinin saptanması (Fitzgerald 2004, Psaty ve ark. 2005) bu grup ilaçların kullanım izinlerini kanuni açıdan sonlandırmıştır. Koksiblerin endotelde COX₂ bağımlı prostasiklin (PGI₂) inhibisyonu yaparken, COX₁

bağımlı tromboksan A₂ (TXA₂) üretimini engellemelerinin artmış trombotik olaylar ve kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

NSAİ ilaçların artrit ağrısının kısa süreli kontrolünde yararlı olabileceği gösterilmişse de, uzun süreli tedavinin ağrı üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (Bjordal ve ark. 2004).

ii. Artritlerde temel etkili tedavi

Enflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde, semptomatik tedavilerin yararlı etkileri geçici ve sınırlıdır ve hastalığa bağlı olarak eklemde yapısal hasar gelişmesini ve fonksiyon kısıtlanmasını engelleyemezler. Bu amaçla enflamatuvar romatizmal hastalıklarda, tanı konduğu andan itibaren, hastalık sürecini tedavi etmeyi hedefleyen ve hastalık aktivitesini baskılayan temel etkili ilaçların kullanılmaları gereklidir. Bu amaçla çeşitli immüno-süpresif, immunomodülatör ve/veya sitotoksik ilaçların enflamatuvar yanıtı baskılayıcı etkileri ile ağrının etkili ve uzun süreli kontrolünü sağladığı ve yapısal hasarı önleyerek doğrudan hastalık sürecine olumlu katkılarının bulunduğu gösterilmiştir. Bu grup ilaçlar arasında metotreksat, sulfasalazin, hidroksiklorokin, siklosporin, leflunomid, azatioprin gibi ilaçlar sayılabilir.

Romatoid artritte sitokin ağı ve tümör nekroz faktörü (TNF)

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi bilinmeyen, kronik, sistemik, enflamatuvar bir hastalık olup, özellikle eklemlerde sinoviyal dokuyu etkilemektedir. Sinoviyal zarda enflamasyon sonucunda hücresel proliferasyon ile oluşan pannus dokusu, gerek kırıldak ve kemikte, gerekse ligamentlerde hasara yol açmakta ve hastalarda kalıcı deformite ve ciddi maluliyetin gelişmesine neden olabilmektedir. RA patogenezi multifaktöriyel görülmekle birlikte, sinoviyumda T lenfositleri uyaran antijenler ve bununla ilişkili aktive T lenfositleri, monosit/makrofaj ve fibroblastlardan TNF α ve IL-1 başta olmak üzere IL-6, IL-8 ve GM-CSF gibi proenflamatuvar sitokinlerin ve metalloproteinazların salınımının en önemli etken oldukları söylenebilir. TNF'nin monosit/makrofajlardan salınımı gerek direkt etki ile, gerekse IL-1'i uyarak proenflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemekte, adeta enflamasyon kaskadında anahtar sitokin rolünü üstlenmektedir (Choy ve ark. 2001). TNF α blokajının enflamasyonun baskılanmasında oldukça etkili olduğunun görülmesi ile, başta TNF α olmak üzere diğer sito-

kinleri etkisiz kılmayı hedefleyen biyolojik ajanların RA tedavisinde kullanımları gündeme gelmiştir. Özellikle mevcut temel etkili ilaçlara ya da bunların çeşitli kombinasyonlarına dirençli ve/veya yan etkiler nedeni ile bu tedavileri kullanamayan RA'lı hastalarda biyolojik ajanlar tercih edilmektedir. RA tedavisinde etkinliği kabul edilmiş ve TNF α 'yı hedefleyen infliksimab, etanercept ve adalimumab molekülleri dışında, IL-1'i hedefleyen anakinra, CD20 ile etkileşerek matüre B lenfositlerine etkili olmayı hedefleyen rituksimab ve CD80-CD86 ile etkileşerek T lenfositlerinin aktive olmasını engellemeyi hedefleyen CTLA4-Ig tedavileri de bulunmaktadır. Ülkemizde kullanılan biyolojik ajanlardan infliksimab (Remicade®) 0, 2, 6. hafta, sonra her 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg dozunda i.v. olarak uygulanırken, etanercept (Enbrel®) haftada iki kez 25 mg s.c., adalimumab (Humira®) iki haftada bir 40 mg s.c. olarak uygulanmaktadır.

RA'lı hastalarda biyolojik ajanlarla tedavinin değerlendirildiği çalışmalarda, ilaçların etkinliğinin ağrı, fonsiyonel düzelme ve yapısal hasarın engellenmesi açısından yüz güldürücü olduğu görülmektedir. Anti-enflamatuvar ve analjezik etki diğer temel etkili ilaçlara oranla çok çabuk başlamakta ve uzun süreli kullanımda elde edilen etkinlik devamlılık göstermektedir (Bang ve ark. 2004, Klarreskog ve ark. 2004, Maini ve ark. 2004, Shergy ve ark. 2002).

Ankilozan spondilitte ağrı ve tedavi

Ankilozan spondilit (AS) öncelikle aksiyal eklemleri (omurga ve sakroiliak eklemleri) etkileyen, ancak hastalık seyri sırasında yaklaşık %30-40 hastada periferik eklem tutulumu da gözlenebilen kronik seyirli enflamatuvar bir sistemik hastalıktır. Özellikle genç erişkinlerde ortaya çıkmaktadır. Sinsi başlangıcı nedeni ile teşhiste ortalama 5 yıl kadar gecikilen AS'nin RA ile yaş ve cinsiyet eşleştirmeli yapılan karşılaştırmasında, maluliyet ve ağrı açısından en az RA kadar ciddi bir tehdit olduğu gösterilmiştir (Zink ve ark. 2000).

Hastaların çoğu semptomatik ve tedavi amaçlı klasik NSAİ ilaçlar kullanmaktadır. Enflamatuvar karakterdeki bel ağrısının, gece alınan NSAİ ilaçlara yanıt vermesi tanı açısından oldukça kıymetli bir bulgudur. Ayrıca AS'li hastalarda düzenli alınan NSAİ ilaçların analjezik etki ile birlikte, radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığı da gösterilmiştir (Wanders ve ark. 2003).

Ancak temel etkili ilaçların (sulfasalazin, metotreksat gibi) periferik artrit üzerine olumlu etkileri

gösterilmişse de, omurga tutulumu üzerinde kanıtlanmış etkileri yoktur ve hastaların bir kısmında aktiviteyi baskılamak mümkün olamamaktadır. Enflamasyonlu sakroiliak eklemlerde TNF α ekspresyonunun arttığı gösterilmesi ile, biyolojik ajanların AS tedavisinde de etkili olabilecekleri düşünülmüştür (Grom ve ark. 1996). Bu amaçla yapılan çalışmalarda hem infliksimab, hem de etanersept ile AS'li hastaların omurga tutulumu dahil olmak üzere hastalık aktivitelerinin (halsizlik, bel ağrısı, artrit, entezit ve sabah tutukluğu) azaldığı gösterilmiştir. Bu etkinlik RA'dakine benzer şekilde çabuk başlamakta ve uzun süre devamlılık göstermektedir (Brandt ve ark. 2005, Braun ve ark. 2003a). Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan aktivite skorlamasına göre, omurga enflamasyonunda belirgin gerileme sağladıkları da kanıtlanmıştır (Braun ve ark. 2003b).

Klinikte dirençli ya da temel etkili tedavilerin kullanılmadığı enflamatuvar artritli hastaların tedavisinde etkin şekilde uygulanmakta olan biyolojik ajanlarla ilişkili olarak belirli yan etkilerde de artış gözlenmiştir. Bunlar arasında ilacın antijenik yapısına bağlı olarak gelişebilen antikor oluşumu, infüzyon reaksiyonları, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve gecikmiş tipte reaksiyonlar sayılabilir. Ayrıca etkili bir immünsüpresyon oluşturmalarına bağlı olarak enfeksiyon ve özellikle tüberküloz gelişim riskinde artışa yol açabilmektedirler (Keane ve ark. 2001). Bu nedenle biyolojik ajanlarla tedaviye başlamadan önce tüberküloz açısından ayrıntılı sorgulamanın yapılması, PPD testi ile akciğer grafilerinin değerlendirilmesi -özellikle ülkemiz şartlarında- zorunlu kabul edilmektedir. İmmünsüpresyon ile ilişkili diğer yan etkiler arasında merkezi sinir sistemi hastalıkları ve lupus benzeri hastalık gelişimi sayılabilir. Hematolojik açıdan anemi, lökopeni ve pansitopeni gelişebileceği bildirilmiştir. Lenfoproliferatif hastalık -özellikle Hodgkin dışı lenfoma- geliştirme potansiyeli olan hastalarda malignitenin ortaya çıkışını tetikleyici-kolaylaştırıcı etkileri de bildirilmiştir (Wolfe ve ark. 2004), ancak diğer malignitelere olan eğilimi ya da malignite öyküsü olanlarda relaps ihtimalini artırdıklarına yönelik herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (Geborek ve ark. 2005).

Önemli diğer bir ağrı nedeni: Osteoartrit

En sık görülen eklem hastalığı olup başlıca semptomu ağrının varlığıdır. Doku hasarı ve ekstraselüler matrikste bütünlük kaybına yol açan, kollagenazları da içeren yıkıcı metalloproteinazların artmış üretimi ile karakterizedir. Oluşan bu metalloproteinazlar

kıkırdak dokuda yaygın lezyona ve bütünlük kaybına yol açmaktadır.

Osteoartritte hastalık patogeneziye yönelik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve bu nedenle kullanılmakta olan semptomatik tedavilerin yararları da sınırlı kalmaktadır. Tedavi yöntemleri arasında kilo verme ve/veya egzersiz programları, analjezik ve NSAİ ilaç kullanımı, intraartiküler hyaluronik asit ve steroid enjeksiyonları ve cerrahi tedaviler (osteotomi, debridman, total endoprotez, vb.) bulunmaktadır. Bu tedaviler ile eklem bütünlüğü ve fonksiyonlarını tam olarak koruyabilme başarılamadığından, yeni tedavi hedefleri araştırılmaya devam edilmektedir. Bunlar arasında üzerinde çokca durulan glukozamin sülfat tedavisi hakkında literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmekle birlikte, son çalışmalarda diz osteoartriti semptomlarının iyileştirilmesi ve hastalık progresyonunun yavaşlatılmasında faydalı etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (Poolsup ve ark. 2005). Halen faz I ve faz II çalışmaları devam etmekte olan IL-1 beta dönüştürücü enzim (ICE) inhibitörleri ile ilgili yapılan araştırmalar uzun dönemde tedavi potansiyeli taşıyabilecekleri umudunu vermektedirler (Rudolph ve ark. 2003). Ayrıca artritli eklemlerde kullanımları ile etkili sonuçlar gözlenen matriks metalloproteinaz inhibitörlerine yönelik araştırmalar giderek artmaktadır (Burrage ve ark. 2006). Bunların dışında lokal enflamasyonda etkili substans P'yi selektif olarak inhibe ederek enflamasyonu azaltan kapsaisin analogu da tedavi hedefleri arasında değerlendirilmektedir. Ayrıca bradikinin B₂ reseptör antagonistleri, LOX inhibitörleri, nitrik oksit ile birlikte analjezik kullanımı gibi farklı tedavi seçenekleri de araştırılmaya devam edilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, enflamatuvar artritlerde sadece ağrının kontrolünü amaçlayan analjezik ve NSAİ ilaçlar, hedeflenen etkiyi sağlamakta başarısız kaldıkları gibi, enflamatuvar sürecin devamını ve buna bağlı yapısal hasarın ve fonksiyonel kayıpların gelişimini engelleyememektedirler. Bu nedenle, altta yatan nedenin etkili ve kalıcı şekilde tedavi edilmesi ve böylece periferik-santral duyarlılaşmanın engellenmesi ile ağrı kontrolünün sağlanması tedavideki en önemli hedefi oluşturmaktadır. Ayrıca uygun ağrı kontrolünün sağlanmasında psikososyal faktörlerin (anksiyete-depresyon gibi) bireysel düzeyde hastaya göre ele alınması, ilaç dışı egzersiz ve rehabilitasyon programlarından da faydalanılması etkili ve doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

- Bang L. M., Keating G. M.: Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2004; 18: 121-139.
- Bjordal J. M., Ljunggren A.E., Klovning A., Sordal L.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 1317.
- Brandt J., Listing J., Haibel H., Sorensen H., Schwegig A., Rudwaleit M., Sieper J., Braun J.: Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 342-348.
- Braun J., Brandt J., Listing J., Zink A., Alten R., Burmester G., Golder W., Gromnica-Ihle E., Kellner H., Schneider M., Sorensen H., Zeidler H., Reddig J., Sieper J.: Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003a; 48: 2224-2233.
- Braun J., Baraliakos X., Golder W., Brandt J., Rudwaleit M., Listing J., Bollow M., Sieper J., Van Der Heijde D.: Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003b; 48: 1126-1136.
- Burrage P. S., Mix K. S., Brinckerhoff C. E.: Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci* 2006; 11: 529-543.
- Choy E. H., Panayi G. S.: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.
- Coderre T. J., Katz J., Vaccarino A. L., Melzack R.: Contribution of central neuroplasticity to pathologic pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
- Fitzgerald G. A.: Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-1711.
- Geborek P., Bladstrom A., Turesson C., Gulfe A., Petersson I. F., Saxne T., Olsson H., Jacobsson L. T.: Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.
- Grom A. A., Murray K. J., Luyrink L., Emery H., Passo M. H., Glass D. N., Bowlin T., Edwards C. 3rd.: Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1703-1710.
- Keane J., Gershon S., Wise R. P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwieterman W. D., Siegel J. N., Braun M. M.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
- Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J. P., Gough A., Kalden J., Malaise M., Martin Mola E., Pavelka K., Sany J., Settas L., Wajdula J., Pedersen R., Fatenejad S., Sanda M.; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 28: 675-681.
- Lanza F. L.: A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-2046.
- Maini R. N., Breedveld F. C., Kalden J. R., Smolen J. S., Furst D., Weisman M. H., St Clair E. W., Keenan G. F., van der Heijde D., Marsters P. A., Lipsky P. E.: Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1051-1065.
- Milton L.C.: Principles of pain and pain management. In, Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H., eds. *Rheumatology*. Mosby, 2003. pp. 369-375.
- Poolsup N., Suthisisang C., Channark P., Kittikuluth W.: Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1080-1087.
- Psaty B. M., Furberg C. D.: COX-2 inhibitors-lessons in drug safety. *N Engl. J Med* 2005; 352: 1133-1135.
- Rudolph K., Gerwin N., Verzijl N., van der Kraan P., van den Berg W.: Pralnacasan, an inhibitor of interleukin-1beta converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11: 738-746.
- Shergy W. J., Isern R. A., Cooley D. A., Harshbarger J. L., Huffstutter J. E., Hughes G. M., Spencer-Smith E. A., Goldman A. L., Roth S. H., Toder J. S., Warner D., Quinn A., Keenan G. F., Schaible T. F.; PROMPT Study Group: Profiling Remicade Onset with MTX in a Prospective Trial. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 667-677.
- Wanders A., van der Heijde D., Landewé R., Behier J. M., Calin A., Olivieri I., Zeidler H., Dougados M.: Inhibition of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis (AS) by Continuous Use of NSAIDs. *Arthritis Rheum* suppl. 2003; 48: 233.
- Wolfe F., Michaud K.: Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-1751.
- Zink A., Braun J., Listing J., Wollenhaupt J.: Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000; 27: 613-622.