

# 류마티스 관절염의 약물치료

## Medical Therapy for Rheumatoid Arthritis

민도준

가톨릭의대 성모병원 내과

서울 영등포구 여의도동 62

Do - June Min, M.D.

Department of Internal Medicine

Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital

E-mail : djmin@catholic.ac.kr

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by synovitis and damage of bone and cartilage. The major goals of therapy in RA are to relieve pain, swelling of joints; improve joint function; stop joint damage, and prevent disability and disease - related morbidity. The past decade has seen a major transformation in the treatment of RA in terms of approach and choice of drugs. The previous therapeutic approach, termed the therapeutic pyramid, generally involved initial conservative management with non - steroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs) for several years; disease - modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were withheld until clear evidence of erosions was seen. DMARDs were then added individually in slow succession as the disease progressed. This form of treatment has been supplanted by early initiation of DMARDs and combination DMARD therapy in patients with the potential for progressive disease. The idea of early intervention with DMARDs has been validated in several randomised trials. This paradigm shift partly resulted from unsatisfactory outcomes with the pyramid approach, and an increased awareness of the cost, lost productivity, morbidity, and decreased life expectancy associated with RA. These findings are the consequences of progressive disease, and have provided the impetus for development of more effective therapies to prevent joint destruction and maintain functional status. The continuing elucidation of pathophysiological pathways relevant in RA, coupled with advanced in biotechnology, offer substantial hopes for the development of potent and specific pharmacotherapy for RA.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Medical therapy; Disease - modifying antirheumatic drugs

핵심용어 : 류마티스 관절염; 약물치료; 항류마티스 약제

### 서론

류마티스 관절염은 활막의 염증과 이로 인한 골 및 연골의 손상을 특징으로 하는 만성 염증성 질환으로 질병 발생 초기부터 관절 손상이 진행되는 것으로 알려져 있다. 따라서 치료의 목표는 통증과 염증을 감소시키는 것뿐 아니라 골과 연골 등의 손상을 억제하여 장애 발생을 예방하는 데에 있다. 비약물적인 치료로 환자교육, 물리치료, 작업치료 등이 있으며 외과적 수술로 활막제거술, 인공관절치환술 등이 있으나, 여기서는 치료의 근간을 이루는 약물치료에 관해 기술하고자 한다.

류마티스 관절염 치료에 사용되는 약제는 크게 비스테로이드성 항염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 당질 코르티코이드(glucocorticoids), 항류마티

**약물요법** *Pharmacotherapeutics*

스 약제(disease modifying anti - rheumatic drugs, DMARDs), 면역억제제(immunosuppressants), 생물학적 제제(biologic agents) 등으로 분류할 수 있다. 이들 약제의 적절한 조합으로 대부분의 환자에서 만족할 만한 치료 효과를 얻을 수 있으며, 경우에 따라서는 관해를 유도할 수도 있다.

**비스테로이드성 항염제**

NSAIDs는 염증과 통증을 신속히 완화시킬 수 있지만 관절 손상을 예방하지는 못하므로 대부분의 경우 DMARDs와 함께 사용한다. 다양한 종류의 NSAIDs가 사용되고 있지만 절대적인 효과의 차이는 없으므로 NSAIDs의 선택은 개별 환자에서의 반응, 부작용 및 투여 횟수, 가격 등을 고려하여 결정한다. 특히 65세 이상 고령의 환자, 소화성 궤양 또는 출혈의 과거력이 있는 환자 및 항응고제나 당질 코르티코이드를 사용하고 있는 환자일 경우, 위점막 보호제(misoprostol, proton pump 억제제, H<sub>2</sub> 차단제 등)를 병용하거나 위장관 부작용이 적고 선택적인 항염작용을 나타내는 COX - 2 길항제(rofecoxib, celecoxib 등)의 투여를 고려할 수 있다. COX - 2 길항제의 항염 및 진통효과는 기존의 NSAIDs와 대등하면서 위장관 출혈 등의 부작용이 유의하게 적지만 체액저류로 인한 부종이나 신독성을 감소시키지는 못하며, 혈전증의 위험이 있는 환자에서는 주의를 요한다(1).

**당질 코르티코이드**

당질 코르티코이드(스테로이드)는 강한 항염작용을 갖고 있어 활동성의 환자에게 통증 완화 및 관절기능 개

선 목적으로 사용된다. 또한 최근에는 골 미란을 억제하는 효과도 있는 것으로 알려지고 있다(2). 그러나 심각한 부작용으로 인하여 가급적 장기적인 사용을 피하고 다음과 같은 경우에 사용할 것이 권고되고 있다. 첫째, DMARDs의 효과가 나타나기 전까지 질환 활성을 조절하는 목적으로 사용된다. 둘째, 치료중 악화가 된 경우 결혼, 입학시험 등과 같이 중요한 행사가 있을 때 짧은 기간 동안 사용한다. 세번째, NSAIDs와 DMARDs를 적절하게 사용하였음에도 불구하고 관절염 조절이 안될 때 사용한다. 대부분의 경우 저용량(프레드니손 ≤ 7.5mg/day)으로 사용하는 것이 바람직하며, 고용량(40~60mg/day)의 당질 코르티코이드의 사용은 혈관염이나 간질성 폐렴과 같은 전신 질환이 있을 때에 국한된다. 관절강 내 주사는 적은 부작용으로 한 두 관절의 염증과 통증을 완화시키는데에 효과적이다. 그러나 과도한 관절강 내 주사는 오히려 연골 손상을 유발할 수 있으므로 최소한 3~4개월의 간격을 두고 주사하는 것이 바람직하다.

**항류마티스 약제**

항류마티스 약제, 즉 DMARDs는 질병의 경과를 변화시켜 관절 손상을 감소시키고 예방하는 목적으로 사용되며, 현재 류마티스 관절염 치료에 사용되고 있는 DMARDs의 종류는 표 1과 같다(3). 과거에는 피라미드식 접근(pyramidal approach)에 의한 단계적 치료, 즉 NSAIDs를 먼저 사용하다가 효과가 충분치 않거나 골 미란이 발생하는 경우 DMARDs를 차례로 한가지씩 추가하는 방법을 취하였으나, 최근에는 발병 초기부터 적극적인 DMARDs 사용이 권장된다(4). 이러한 변화는 피라미드식 치료 접근이 질병 진행을 효과적으로 억제하지 못한다는 것이 밝혀졌고, DMARDs의 독성이 NSAIDs 장

표 1. 항류마티스 약제 (disease modifying antirheumatic drugs)의 독성에 의한 분류

Safer	More toxic	Very toxic
auranofin hydroxychloroquine sulfasalazine	azathioprine cyclosporin gold salts methotrexate D - penicillamine	chlorambucil cyclophosphamide

표 2. 항류마티스 약제의 특성

Drugs	Approximate time to benefit (months)	Usual maintenance dose	Toxicity
HCQ	2~4	200mg twice daily	Infrequent rash, diarrhea rare retinal toxicity
SSZ	1~2	1g twice or 3 times daily	Rash infrequent myelosuppression GI intolerance
MTX	1~2	7.5~15mg/week	GI symptoms, stomatitis, rash, alopecia, myelosuppression, hepatotoxicity, pulmonary toxicity
Injectable gold salts	3~6	25~50mg IM every 2~4 week	Rash, stomatitis, myelosuppression, thrombocytopenia, proteinuria
Oral gold	4~6	3mg daily or twice daily	Same as injectable gold but less frequent, plus frequent diarrhea
Azathioprine	2~3	50~150mg daily	Myelosuppression, infrequent hepatotoxicity, flu-like illness with fever, GI symptoms, elevated LFTs
D - penicillamine	3~6	250~750mg daily	Rash, stomatitis, proteinuria, myelosuppression, infrequent but serious autoimmune disease

HCQ: hydroxychloroquine, SSZ: sulfasalazine, MTX: methotrexate, GI: gastrointestinal, LFT: liver function test

기 사용시 위장관 출혈 등의 부작용에 비하여 크지 않다는 사실에 기인한다. 또한 류마티스 관절염 발병 첫 2~3년 이내에 골 미란이 발생한다는 연구 결과는 조기치료의 중요성을 강조한다(5). 따라서 류마티스 관절염의 진단이 확실히 내려지는 순간부터 DMARDs를 사용할 것이 권장되고 있다.

**약물요법** *Pharmacotherapeutics*

DMARDs는 공통된 특성이 있다. 먼저 이들 약제는 대체적으로 임상적 효과가 나타나는데 NSAIDs에 비해 오랜 시간을 요구하고, 따라서 약제의 적절성 여부를 평가하는 데도 상당한 기간이 소요된다. 또한 각각의 DMARDs는 약제마다 특이한 독성 및 부작용이 있어 세심한 주의가 요구된다(표 2). 이런 약제 특이성으로 인해 환자의 전신 상태에 따라 약제의 선택이 달라질 수 있다. 대개 관절염이 경한 경우는 안전성에 기초하여 부작용이 적은 hydroxychloroquine, sulfasalazine 등을 초기 약물로 많이 선택하며 류마티스 인자 역가가 높고, 골미란, 관절 외 증상 등이 나타나는 심한 류마티스 관절염의 경우 다른 금기사항이 없는 한 methotrexate가 일차적인 약제로서 선호된다.

**1. Hydroxychloroquine (HCQ)**

항말라리아 약제의 일종으로 사용 용량은 5~6mg/kg/day(300~400mg/day)이며, 치료효과를 나타내는데 약 3개월 가량이 소요된다. DMARD 중 부작용이 가장 적은 약인 반면 항류마티스 작용도 비교적 약하다. HCQ는 정기적인 검사가 요구되지 않으며 우려되는 안과적 합병증(망막 독성)도 일반적 용량에서는 문제가 되지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 망막 질환 환자에서는 사용을 피하는 것이 좋으며 정기적인 안과 검진(1년에 1~2회)이 권장된다. Methotrexate(MTX)와의 병용 투여시 MTX에 의해 나타나는 간 효소치의 상승 및 결절 형성을 줄여 줄 수 있어 임상에서 많이 이용되고 있다.

**2. D - Penicillamine (DPN)**

작용시간이 느린 단점이 있고(3~6개월), 드물게는 Goodpasture 증후군 혹은 myasthenia gravis와 같은 자가면역질환의 발생 보고가 있어 사용빈도가 감소되고

있다. 그러나 간기능 장애를 거의 일으키지 않기 때문에 간기능 이상 환자에서 시도해 볼 수 있다. 일부에서는 혈관염, Felty 증후군, amyloidosis, 류마티스성 폐질환 같은 관절 외 증상이 있는 환자에서 효과적이라는 보고도 있다.

용법은 초기에는 250mg qd로 시작하여 1~3개월마다 125mg씩 증량하여 최고 1일 1g까지 사용한다. 부작용으로는 혈액학적 이상으로 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 및 재생 불량성 빈혈이 나타날 수 있으며, 신장계 합병증으로 신증후군이 발생할 수 있다. 이런 합병증을 조기에 발견하기 위해 초기 3개월간 2주마다 전혈검사(CBC), 요검사를 실시하며 3개월 이후에는 1~3개월마다 시행하는 것이 좋다.

**3. Bucillamine**

D - penicillamine과 화학적 구조가 유사한 약물로 일본에서 개발되어 사용되기 시작되었다. 용법은 100mg/day부터 시작하여 서서히 200mg/day로 증량하여 사용하며 첫 수 개월간 CBC, 요검사 등을 매달 시행하여 범혈구 감소증, 신증후군 발생에 대해 관찰을 요하지만 D - penicillamine에 비해 이런 부작용은 현저히 적은 것으로 알려져 있다. 일부에서는 MTX와 병합 투여시 상승 효과를 보고하고 있다.

**4. Sulfasalazine (SSZ)**

HCQ 다음으로 부작용이 적고 효과 작용시간이 1~3개월로 타 약제에 비해 빠르며, 골미란을 억제하는 등의 이점이 있어 많이 사용되고 있는 약제이다. 류마티스 관절염에서는 D - penicillamine과 유사한 효과를 보이고, MTX보다는 덜 효과적이며 항말라리아 약제보다는 더 효과적이라는 보고도 있다. 타 약제와의 병용요법에서도

효과가 있어 MTX, 항말라리아제 등과 함께 사용되기도 한다.

용법은 초기에 500mg qd를 1주일간 투여한 후 1주마다 500mg씩 증량하여 1일 2g/day(1g bid)의 용량으로 사용한다. 효과가 없을 경우 1일 3g까지 증량이 가능하다. 부작용은 경미하고 매우 드물게 혈액학적 부작용(백혈구 감소증)을 유발할 수 있어 초기 4개월까지는 매일 CBC를 시행하고 이후에는 3개월마다 실시한다.

### 5. Methotrexate (MTX)

MTX는 1972년부터 류마티스 관절염의 치료에 사용되기 시작하면서 류마티스 관절염 치료의 전환점을 이룬 약제라고 할 수 있다. MTX는 엽산과 비슷한 구조를 가진 물질로 dihydrofolate reductase라는 효소를 억제하여 DNA 합성을 저해한다. MTX는 약효 발현시간이 약 6주로 빠른 효과를 보이고 일주일에 한번 복용하는 간편함, 탁월한 치료 효과, 비교적 적은 부작용 등의 많은 이점이 있어 가장 많이 사용하는 DMARD 중의 하나이다. 특히 류마티스 인자 역가가 높고, 골 미란, 관절 외 증상 등이 나타나는 심한 류마티스 관절염의 경우에는 일차적인 약제로서 사용이 추천된다. MTX의 장기적 치료 효과는 5년간의 다기관 전향적 임상 연구를 통하여 입증된 바 있다(6). MTX를 복용하는 환자의 50% 이상이 3년 이상 약을 복용할 수 있었다는 보고도 타 약제에 비해 안전성 및 효과를 입증하는 것으로 생각된다.

부작용으로서 가장 문제가 되는 것은 간독성이고, 이외에도 폐독성, 혈액학적 이상 등을 주의해야 한다. 따라서 간기능의 이상이 있거나 알코올 중독증, 간염 바이러스 보균자, 만성 간염 및 간경변증 환자에서는 사용을 제한해야 한다. 폐독성의 경우, 신기능의 저하가 있거나 간질성 폐렴이 있는 환자에서는 MTX 유발 폐질환의 발생

위험성이 높으므로 주의하여야 한다.

투여용법은 초기에 일반적으로 7.5mg/week의 용량으로 사용하고 효과가 없으면 15mg/week까지 용량을 증대시킬 수 있다. 15mg/week 이상의 용량 투여시에는 장관 내 흡수가 정확치 않으므로 주사제(피하 또는 근육)를 사용하기도 한다. 골수기능 억제와 간 독성을 조사하기 위해 초기 3개월간 CBC를 2주마다 시행하고 3개월 이후부터는 2개월마다 실시하며 간기능 검사와 신기능 검사(혈청 크레아티닌)는 1~2개월 간격으로 실시한다. Folic acid를 매일 1mg씩 복용하면 구내염, 오심, 설사, 탈모증 부작용의 발현을 줄일 수 있다.

복용법을 충분히 숙지하지 못하여 MTX를 매일 복용할 경우 골수기능부전이 나타나는 경우도 있으므로 환자에서 복용법을 주지시켜 주는 것이 필요하다. 추가로 MTX는 임신을 계획중인 여자 환자 및 배우자가 임신을 계획중인 남자 환자에서는 3개월 전에 중단해야 한다.

### 6. Leflunomide

Leflunomide는 비교적 최근에 개발된 pyrimidine 합성억제제로서 MTX와 비슷한 정도의 임상적 효과를 보인다. 12개월 추적 연구에서 leflunomide는 골 미란의 발생을 억제하는 것으로 밝혀졌으며(7), 특히 MTX와 병합하면 부가적인 효과를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다. 부작용으로는 피부발진, 탈모, 체중 감소, 혈소판 감소증, 설사 등이 있다.

### 7. DMARDs의 병합요법

항생제 치료에서 복합화학요법의 개념과 마찬가지로 류마티스 관절염 치료에서도 두 가지 이상의 DMARDs를 병합투여함으로써 질병 발생에서 서로 다른 부위를 차단하여 질병 완화를 보다 빨리 유도하는데 도움을 주

**약물요법** *Pharmacotherapeutics*

고, 개개 약물의 용량을 줄일 수 있어 부작용을 줄일 수 있다는 견해로 병합요법이 시도되어 왔다(8). 병합요법은 MTX를 근간으로 HCQ, SSZ, bucillamine, auranoffin 중 한 가지를 병합한다. 즉 MTX + HCQ는

류마티스 결절 및 간기능 이상의 빈도를 줄여 준다는 보고가 있고, MTX + SSZ도 부작용 발생면에서 단독제보다 위험성이 높지 않으면서 의미있는 임상적 호전을 나타내었다고 한다. 처음부터 MTX + HCQ + SSZ 등 3제 병합요법을 사용하다가 환자의 증상이 좋아지면 점차 줄여나가는 방법이 사용되기도 한다. 발병 초기에 DMARDs 사용시 첫 2년 내에 관해가 유도되는 비율은 15~25%인데, 3제 병합요법시 약 37%에서 관해가 유도되었다는 보고는 이를 뒷받침한다. 최근에는 leflunomide, cyclosporin A, TNF 차단제 등이 류마티스 관절염 치료에 도입되면서 MTX와 병용하였을 때 골 파괴의 진행을 효과적으로 억제할 수 있다고 보고되고 있다.

최근에는 장기이식 후 거부반응 억제를 위해 사용되어온 cyclosporin A가 일반 DMARDs에 반응하지 않는 류마티스 관절염에서 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다.

어은 cyclosporin A가 일반 DMARDs에 반응하지 않는 류마티스 관절염에서 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다(9). 사용되는 용량은 2.5~5mg/kg/day로 5mg/kg/day 용량에서의 효과는 2.5mg/kg/d 투여에 비해 좋

지만 장기간 투여시 약 15%에서 비가역적 신부전이 발생한다는 보고가 있어 소용량으로부터의 시작이 추천된다. 주된 부작용으로 고혈압, 신기능 저하, 다모증 등이 있으며 심각한 신기능 이상이나 고혈압이 있는 경우는 사용을 피한다. 또한 DMARDs에 비해 가격이 비싸 선택적 사용이 요구된다. 즉 MTX를 비롯한 DMARDs 병합요법에 반응이 없거나 부분적 반응을 보이는 난치성 환자에서 단독 혹은 MTX와 병합하여 사용하는 것이 좋다. 첫 2개월간은 2주 간격으로 혈청 크레아티닌 검사를 시행하고, 이후 매달 추적 조사하는 것이 요구된다. 혈청 크레아티닌이 기저치의 30% 이상 증가한 경우 용량을 감소시키거나 중지하면 대부분 회복된다.

**면역억제제**

류마티스 관절염에 사용되는 면역억제제로는 cyclophosphamide, azathioprine 등의 세포독성 약제(cytotoxic drug) 및 cyclosporin A가 있다. 세포독성 약제들은 앞서 소개한 DMARDs에 비해 부작용의 빈도 및 중증도가 높는데 비하여 우월한 치료 효과는 입증되지 못하여 흔히 사용되지는 않으며 관절 외 증상, 특히 간질성 폐질환 및 혈관염 등 제한된 경우에만 사용되는 경향이다.

최근에는 장기이식 후 거부반응 억제를 위해 사용되

**생물학적 제제 및 실험적 치료**

류마티스 관절염의 병리기전에 입각하여 개발된 생물학적 치료제로서 현재 임상에서 이용되고 있는 약제는 TNF- $\alpha$  억제제이다(10). TNF- $\alpha$ 는 염증 유발 사이토카인으로서 류마티스 관절염의 질병 발생 및 진행에 중심적 역할을 한다. TNF- $\alpha$  억제제로 수용성 TNF- $\alpha$  수용체(soluble TNF receptor: Fc fusion protein: etanercept)와 항 TNF- $\alpha$  단일클론 항체(anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibodies: infliximab)가 개발되어 시판되고



있으며, 기존의 DMARDs에 반응하지 않는 중증의 류마티스 관절염 환자에 투여시 상당수에서 탁월한 효과를 보이는 것으로 보고되고 있지만, 매우 고가이며 지속적으로 투여해야 하는 관계로 널리 사용되고 있지는 못하다. 현재 류마티스 관절염에서는 보행 적용을 받지 못하고 있다. 또한 TNF- $\alpha$ 의 지속적 억제로 인한 기회 감염이나 악성 종양의 발생에 관한 우려가 있어 장기적인 연구가 필요한 실정이다. Etanercept는 25mg씩 주 2회 피하주사로 투여하며, infliximab은 3mg/kg를 처음 및 2, 6주에, 그 후 8주마다 점적정맥주입한다.

그 외의 생물학적 제제로 interleukin-1 수용체 차단제가 있으나 TNF- $\alpha$  억제제에 비하여 효과가 적고, 매일 피하주사해야 하는 단점이 있다. 모든 약제에 반응하지 않는 난치성 환자에서 항 B세포 단일클론 항체(rituximab) 치료 및 조혈모세포 이식(stem cell transplantation) 등이 현재 임상시험이 진행되고 있는 치료법들이다(11, 12).

### 약제 감량

치료과정에서 관절염의 관해가 일어났으면 당질 코르티코이드와 NSAIDs는 더 이상 필요하지 않으므로 서서히 감량하여 중단하도록 한다. 하지만 DMARDs를 중단하였을 경우 재발이 되거나 악화되는 수가 종종 있으므로 대부분의 경우 DMARDs 유지요법이 필요하다.

DMARDs를 중단하였을 경우라 할 지라도 그 효과가 바로 없어지는 것이 아니므로 환자는 완쾌되었다고 생각할 지 모르나 효과가 서서히 나타나는 것과 마찬가지로 약제를 끊은 후에도 일정기간 그 효과가 지속됨을 간과해서는 안된다.

관절통은 활막염에 의한 통증과 관절손상(structural

change)에 의한 이차적인 통증의 합으로 나타난다. 그러므로 치료시 조조강직, 관절 종창, 압통이 감소하고, 검사에서 ESR, CRP가 감소한 경우에도 일부 관절에 지속적 통증을 호소하고, 이러한 통증이 관절의 사용 후 더욱 악화되는 소견을 보인다면 이는 활막염에 의한 통증보다는 관절 손상에 의한 이차적인 통증이므로 DMARDs을 감량하고 acetaminophen이나 tramadol과 같은 단순 진통제를 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 약제의 사용에도 불구하고, 지속적 통증을 보이는 경우 관절치환술의 적응증이 된다.

### 결론

과거 류마티스 관절염에 대한 치료방침은 피라미드식 단계적 접근이었으나 최근 이런 개념에 큰 변화가 있었다. 많은 역학 연구에 의해 류마티스 관절염의 질병 진행이 지속적이고, 특히 발병 2~3년 내에 관절 파괴가 대부분 일어나며, 사망률이 건강인에 비해 약 2배 이상 증가한다고 알려지면서 조기에 적극적인 치료의 중요성이 더욱 강조되고 있다.

현재까지 TNF- $\alpha$  억제제를 비롯한 많은 약제가 개발되어 류마티스 관절염의 치료 성공률이 증가하고 있으나 효과나 부작용 면에서 이상적인 약제는 아직 없으며, 임상 의사가 할 수 있는 최선의 길은 각각의 약제에 대한 효과 판정을 적절히 하여 개개인 환자에 맞는 약제를 선택함과 동시에 약제에 대한 부작용을 숙지하여 이를 조기에 발견하고 예방하는 것이 중요하다. ⑤

### 참고 문헌

1. Hochberg MC. What have we learned from the large out-

- comes trials of COX-2 selective inhibitors? The rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2001 ; 19 Suppl 25 : 15-22
2. Bijlsma JW, Van Everdingen AA, Huisman M, De Nijs RN, Jacobs JW. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002 ; 966 : 82-90
  3. Conaghan PG, Brooks P. Disease - modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, sulfasalazine, antimalarials, and D - penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 1996 ; 8 : 176-82
  4. Breedveld FC, Dijkmans BAC. Differential therapy in early and late stages of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1996 ; 8 : 226-9
  5. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001 ; 358 : 903-11
  6. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Gall E, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis; a five year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1492-8
  7. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew - Fiedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 495-505
  8. Pisetsky DS and St Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001 ; 12 : 2787-90
  9. Marra CA, Esdaile JM, Guh D, Fisher JH, Chalmers A, Anis AH. The effectiveness and toxicity of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: longitudinal analysis of a population - based registry. *Arthritis Rheum* 2001 ; 45 : 240-5
  10. Criscione LG and St Clair EW. Tumor necrosis factor - alpha antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002 ; 14 : 204-11
  11. Patel DD. B cell-ablative therapy for the treatment of autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1984-5
  12. Furst DE. Stem cell transplantation for autoimmune disease: progress and problems. *Curr Opin Rheumatol* 2002 ; 14 : 220-4