

Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом

Годзенко А.А.¹, Бочкова А.Г.², Румянцева О.А.³,
Разумова И.Ю.⁴, Бадюкин В.В.¹, Эрдес Ш.Ф.³

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия
¹125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ³115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴119021 Москва, ул. Россолимо, 11

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Agat Medical Center, Egorovsk, Moscow Region, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴Research Institute of Eye Diseases, Moscow Russia
¹2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ²50, Ryazanskaya St., Egorovsk, Moscow Region 140300; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁴11, Rossolimo St., Moscow 119021

Контакты: Алла Александровна Годзенко;
alla1106@mail.ru

Contact: Alla Godzenko;
alla1106@mail.ru

Поступила 28.10.15

Рецидивирующий увеит является серьезной проблемой для больных анкилозирующим спондилитом (АС). Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) значительно снижают частоту обострений увеита у больных АС, но не всегда доступны. В связи с этим целесообразно оценить влияние традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на течение увеита при АС.

Цель — сопоставить частоту обострений увеита при АС на фоне комбинированной терапии сульфасалазином (СУЛЬФ) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сравнении с монотерапией НПВП.

Материал и методы. Обследовано 111 пациентов с достоверным АС, имевших в течение болезни по крайней мере один эпизод увеита. Комбинированную терапию, включавшую СУЛЬФ 2 г/сут и НПВП, получали 49 человек в течение как минимум 1 года. У 6 из 49 пациентов на фоне этого лечения отмечалось часто рецидивирующее течение увеита — свыше трех эпизодов в год, у 43 — не более трех эпизодов в год. Остальные 62 пациента принимали только НПВП на протяжении всего периода наблюдения. У 9 из них средняя частота увеита составила свыше трех атак в год, у 53 — не более трех атак в год. Из 49 пациентов, получавших комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ, 23 человека до назначения СУЛЬФ не менее 1 года принимали только НПВП; у 10 из них в этот период отмечались частые рецидивы — более трех эпизодов увеита в год, у 13 — три эпизода и менее.

Результаты и обсуждение. Среднее число обострений увеита для всей группы на фоне монотерапии НПВП составило $2,06 \pm 2,04$ в год, на фоне комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ — $1,41 \pm 1,83$ в год ($p=0,08$). Среди пациентов с частотой атак увеита не более трех в год среднее число обострений на фоне комбинированной терапии было достоверно меньше, чем на монотерапии НПВП: $0,99 \pm 0,87$ и $1,37 \pm 0,91$ соответственно ($p=0,04$). Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более трех атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии: $5,7 \pm 2,5$ и $5,5 \pm 2,7$ соответственно ($p=0,9$). В подгруппе пациентов, получавших последовательно монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ, достоверное уменьшение частоты обострений увеита отмечено у 13 больных с исходной частотой атак три и менее в год: с $1,92 \pm 0,96$ до $0,4 \pm 0,44$ ($p=0,00003$). У 10 человек с часто рецидивирующим течением увеита (более трех эпизодов в год) снижение частоты обострений на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией было недостоверным: с $5,9 \pm 3,02$ до $5,33 \pm 1,1$ ($p=0,6$).

Вывод. Комбинированная терапия СУЛЬФ и НПВП существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (свыше трех атак в год), но достоверно снижает частоту обострений среди пациентов с нетяжелым течением (не более трех атак в год).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; увеит; сульфасалазин.

Для ссылки: Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):33-37.

EFFECT OF SULFASALAZINE ON THE COURSE OF UVEITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Godzenko A.A.¹, Bochkova A.G.², Rumyantseva O.A.³, Razumova I.Yu.⁴, Badokin V.V.¹, Erdes Sh.F.³

Relapsing uveitis is a serious problem for patients with ankylosing spondylitis (AS). Tumor necrosis factor- α inhibitors significantly reduce the frequency of uveitis attacks in AS patients, but they are not always available. In this connection, it is appropriate to evaluate the effect of traditional disease-modifying antirheumatic drugs on the course of uveitis in AS.

Objective: to compare the frequency of uveitis attacks in AS during combined therapy using sulfasalazine (SULF) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus monotherapy with NSAIDs.

Subjects and methods. A total of 111 patients with significant AS who had at least one uveitis attack during the disease were examined. 49 subjects received combined therapy including SULF 2 grams daily and NSAIDs for at least 1 year. Six of the 49 patients were noted to have frequently relapsing uveitis (above 3 episodes yearly); 43 had no more than 3 ones per year. The remaining 62 patients took NSAIDs only throughout the follow-up period. Nine of them had an average of 3 uveitis attacks per year; 53 had no more than 3 ones per year. Out of the 49 patients receiving combined therapy with NSAIDs and SULF, 23 took NSAIDs only at least 1 year before SULF use; 10 of them were observed to have frequent relapses in that period and 13 had three or fewer episodes.

Results and discussion. The entire group showed an average of 2.06 ± 2.04 uveitis attacks per year during monotherapy with NSAIDs and 1.41 ± 1.83 attacks yearly during combined therapy with NSAIDs and SULF ($p = 0.08$). Among the patients with less than 3 uveitis attacks per year, the mean number of episodes was significantly fewer during combined therapy than during NSAID monotherapy: 0.99 ± 0.87 and 1.37 ± 0.91 , respectively ($p = 0.04$). Among those with frequently relapsing uveitis (more than 3 attacks per year), the mean number of episodes yearly was not significantly different during NSAID monotherapy and combined therapy: 5.7 ± 2.5 and 5.5 ± 2.7 , respectively ($p = 0.9$). In a subgroup of patients receiving sequentially NSAID monotherapy and combined therapy with NSAIDs and SULF, 13 patients with three or fewer baseline attacks per year displayed a significant reduction in the frequency of episodes from

1.92 ± 0.96 to 0.4 ± 0.44 ($p = 0.00003$). During combined therapy versus monotherapy, 10 patients with frequently relapsing uveitis (over 3 episodes yearly) exhibited an insignificant reduction in the number of relapses from 5.9 ± 3.02 to 5.33 ± 1.1 ($p = 0.6$).

Conclusion. Combined therapy with SULF and NSAIDs does not substantially affect the frequency of uveitis episodes in AS patients with frequently relapsing uveitis (above 3 attacks per year), but significantly reduces the number of episodes among patients with its mild course (less than 3 attacks yearly).

Key words: ankylosing spondylitis; uveitis; sulfasalazine.

For reference: Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Effect of sulfasalazine on the course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):33-37.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-33-37>

Рецидивирующий увеит является серьезной проблемой для больных анкилозирующим спондилитом (АС). Примерно у 25% больных АС увеит протекает с частыми рецидивами: более двух обострений в год и более десяти — на протяжении болезни, а у 1/3 больных развиваются осложнения, приводящие к снижению зрения, причем развитие осложнений коррелирует с частотой обострений увеита [1]. Поэтому предотвращение повторных эпизодов увеита является важной задачей в стратегии лечения АС.

Эффективным методом воздействия на увеит при АС является терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). Эти препараты не только существенно уменьшают боль в позвоночнике и суставах, но и достоверно снижают частоту обострений увеита [2–5]. Однако широкое применение ингибиторов ФНО α ограничено рядом факторов: высокой стоимостью лечения, необходимостью тщательной оценки состояния пациента для исключения латентно протекающих инфекций, главным образом, туберкулезной, и других заболеваний как перед началом, так и в процессе лечения. Это диктует необходимость поиска более доступных терапевтических опций для воздействия на увеит при АС, и, в первую очередь, оценки эффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

В круг интересов ревматолога попадает прежде всего сульфасалазин (СУЛЬФ). Этот препарат традиционно чаще других БПВП используется у пациентов с АС. В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению АС, СУЛЬФ отдается приоритет перед другими БПВП для лечения больных с вовлечением периферических суставов [6, 7]. Что касается оценки эффективности СУЛЬФ в отношении увеита, то таких работ мало. Немногочисленные данные свидетельствуют о способности этого препарата предотвращать рецидивы увеита. Однако оба исследования, на которые обычно ссылаются, проведены на небольших группах больных (10 и 22 пациента) с разными типами увеита; для сравнения использовались группы «без лечения» [8, 9]. Пациенты с АС, как правило, постоянно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые также воздействуют на увеит. В связи с этим представляется важным оценить реальный вклад СУЛЬФ в предотвращение обострений увеита у больных АС.

Цель исследования — сопоставить частоту обострений увеита при АС на фоне комбинированной терапии СУЛЬФ и НПВП в сравнении с монотерапией НПВП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 111 пациентов с АС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2008 по 2014 г. Все пациенты соответствовали модифицированному Нью-Йоркским критериям диагноза АС и имели в анамнезе по крайней мере один эпизод увеита [10]. Сведения об эпизодах увеита основывались на сообщениях пациентов и данных медицинской документации. Средний возраст больных составил $42,4 \pm 16,3$ года. Средняя продолжительность АС — $18,9 \pm 13,5$ года. HLA-B27 был выявлен у 107 (96,4%) больных. 49 человек получали комбинированную терапию, включавшую СУЛЬФ 2 г/сут и НПВП, не менее 1 года. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила $3,9 \pm 2,3$ года. У 6 из 49 пациентов на фоне этого лечения было часто рецидивирующее течение увеита — более трех эпизодов в год, у 43 — не более трех эпизодов в год (табл. 1).

Только НПВП на протяжении всего периода наблюдения принимали 62 пациента; средняя длительность лечения составила $7,2 \pm 6,4$ года. У 9 из них средняя частота увеита составила более трех атак в год, у 53 — не более трех атак в год.

Из 49 пациентов, получавших комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ, 23 до назначения последнего ≥ 1 года принимали только НПВП; у 10 из них в этот период было течение с частыми рецидивами — более трех эпизодов увеита в год, у 13 — не более трех.

Для оценки эффективности лечения сравнивалась частота обострений увеита на фоне применения комбинированной терапии СУЛЬФ и НПВП и монотерапии НПВП. Частота обострений определялась как среднее число атак увеита в год путем деления общего количества обострений в период лечения на продолжительность лечения в годах для каждого пациента, затем рассчитывалось среднее значение для всей группы больных. Статистическая обработка данных (определение средних величин и стандартного отклонения, достоверности различий) производилась при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Таблица 1 Частота обострений увеита на фоне комбинированного лечения СУЛЬФ+НПВП и монотерапии НПВП

Число атак увеита в год	Монотерапия НПВП (n=62)	Комбинированная терапия НПВП и СУЛЬФ (n=49)	Пациенты из группы комбинированной терапии, у которых до назначения СУЛЬФ не менее года проводилась монотерапия НПВП (n=23 из 49)
>3, n	9	6	10
≤3, n	53	43	13

Результаты

Среднее число обострений увеита для всей группы на фоне монотерапии НПВП составило $2,06 \pm 2,04$ в год, на фоне комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ — $1,41 \pm 1,83$ в год, однако различия были недостоверны ($p=0,08$).

Среди пациентов с частотой атак увеита не более трех в год среднее число обострений на фоне комбинированной терапии было достоверно меньше, чем на фоне монотерапии НПВП: $0,99 \pm 0,87$ и $1,37 \pm 0,91$ соответственно ($p=0,04$).

Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более трех атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии: $5,7 \pm 2,5$ и $5,5 \pm 2,7$ соответственно ($p=0,9$).

В подгруппе пациентов, получавших последовательно монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ, достоверное уменьшение частоты обострений увеита отмечено у 13 больных с исходной частотой атак не более трех в год: с $1,92 \pm 0,96$ до $0,4 \pm 0,44$ ($p=0,00003$). У 10 человек с часто рецидивирующим течением увеита (более трех эпизодов в год) снижение частоты обострений на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией было недостоверным: с $5,9 \pm 3,02$ до $5,33 \pm 1,1$ ($p=0,6$).

Данные по сравнительной частоте обострений увеита на фоне комбинированной терапии НПВП и СС и монотерапии НПВП представлены в табл. 2 и на рис. 1, 2.

Обсуждение

СУЛЬФ широко используется для лечения воспалительных ревматических заболеваний с 80-х годов XX в.

Он неплохо себя зарекомендовал при ревматоидном артрите (РА), а в последующем нашел применение в терапии АС и других спондилоартритов (СпА). Поскольку в основе одного из механизмов противовоспалительного эффекта СУЛЬФ лежит опосредованное воздействие на ФНО α путем индукции апоптоза макрофагов, уместно было ожидать благоприятных результатов при назначении СУЛЬФ больным АС. Тем не менее данные исследований и клиническая практика не всегда оправдывали оптимистичные ожидания. Эффективность СУЛЬФ при АС оценивалась в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях [11–16]. СУЛЬФ достоверно уменьшал выраженность утренней скованности, снижал острофазовые показатели, но не влиял на боль в спине, функцию позвоночника и прогрессирование спондилита, причем препарат был более эффективен у пациентов с небольшой длительностью заболевания и вовлечением периферических суставов.

Вследствие слабой эффективности при аксиальном варианте АС и в связи с селективным воздействием только у ограниченной части больных с периферическим артритом в настоящее время СУЛЬФ во всем мире не используется широко для лечения АС, в особенности после внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые достоверно превосходят СУЛЬФ по эффективности в отношении поражения и осевого скелета и периферических суставов [16]. Так, в США доля пациентов с АС, получающих СУЛЬФ, в 2004 г. составляла 14%, в 2010 г. — 3% [17, 18]. В Европе частота применения СУЛЬФ при АС также низкая — 10–12% [19, 20].

В России, напротив, достаточно большая часть больных АС получают СУЛЬФ, причем не всегда обоснованно.

Таблица 2 Частота обострений увеита у больных АС на фоне комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ и монотерапии НПВП, $M \pm \sigma$

Число атак увеита в год	НПВП	НПВП+СУЛЬФ	Пациенты из группы комбинированной терапии, у которых до назначения СУЛЬФ проводилась монотерапия НПВП	
n	62	49	23/49	
Всего	$2,06 \pm 2,04$	$1,41 \pm 1,83$		
n	9/62	6/49	10/23	
Более трех атак в год	$5,7 \pm 2,5$	$5,5 \pm 2,7$	$5,9 \pm 3,02$	$5,33 \pm 1,1$
n	53/62	43/49	13/23	
Не более трех атак в год	$1,37 \pm 0,91$	$0,99 \pm 0,87^*$	$1,92 \pm 0,96$	$0,4 \pm 0,44^{**}$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

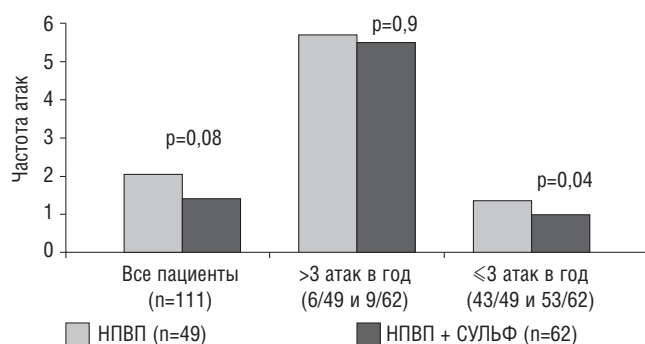


Рис. 1. Средняя частота атак увеита на фоне монотерапии НПВП в сравнении с комбинированной терапией НПВП и СУЛЬФ

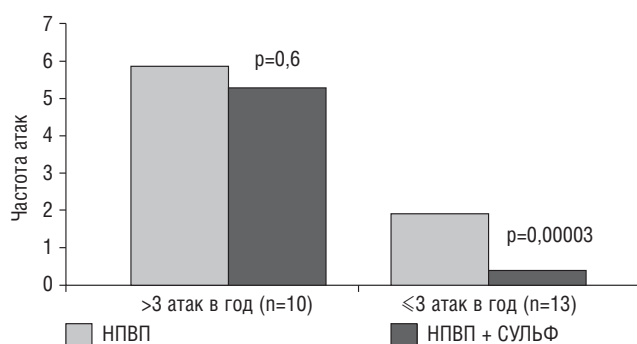


Рис. 2. Снижение частоты атак увеита после переключения с монотерапии НПВП на комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ (n=23)

ванно. Так, по данным, полученным из 24 регионов России, из 330 больных АС 57% когда-либо принимали СУЛЬФ [21]. Из них только 1/4 отмечали положительный эффект этого препарата. В этой же работе отмечено, что увеит был у 72 человек, из них СУЛЬФ получали 22 (32%). Однако влияние СУЛЬФ на течение увеита в этой работе не исследовалось.

Что касается активности препарата в отношении увеита при АС, то доказательная база минимальна. Имеются данные одного рандомизированного исследования, выполненного в 2000 г. на 22 пациентах с АС [8]. В исследование продолжительностью 3 года были включены 22 больных, имевших не менее двух атак увеита за последний год. Из них 10 пациентам был назначен СУЛЬФ в дозе 3 г на 6 мес и 2 г на оставшийся период исследования; 12 пациентам лечение не назначалось. К концу 1-го года исследования частота обострений увеита у больных, получавших СУЛЬФ, была достоверно ниже, чем в группе сравнения, и эти различия сохранялись до конца наблюдения, что позволило сделать вывод об эффективном воздействии СУЛЬФ на частоту атак увеита при АС. Данное проспективное исследование было проведено с соблюдением рандомизации и строгого режима дозирования препарата. При этом оценивался эффект изолированного приема СУЛЬФ без НПВП. Однако результаты получены на небольшом количестве больных. В нашем исследовании ретроспективно проанализированы данные, основанные на рутинной клинической практике. Впервые на достаточно большой группе больных предпринята попытка оценить целесообразность использования СУЛЬФ в составе комплексной терапии у больных АС с рецидивирующим увеитом.

Полученные результаты в целом согласуются с устоявшимися на сегодняшний день представлениями о СУЛЬФ как о препарате с умеренно выраженным противовоспалительным эффектом: достоверное уменьшение частоты обострений увеита отмечено только среди больных с нечасто рецидивирующим течением (не более трех атак в год). При более агрессивном течении увеита (более трех обострений в год) достоверного снижения

частоты обострений не произошло. При этом следует отметить, что доза СУЛЬФ у всех пациентов в нашем исследовании составляла 2 г/сут, как принято в обычной клинической практике. Возможно, назначение препарата по 2,5–3 г/сут может обеспечить более значимый эффект.

Основываясь на полученных нами результатах и данных литературы, можно рассматривать СУЛЬФ как уместный компонент комплексной терапии больных АС не только с периферическим артритом, но и с рецидивирующим увеитом. При этом в случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита показано назначение более активной терапии — ингибиторов ФНО α , которые, как было продемонстрировано в нашей предыдущей работе [5], достоверно превосходят традиционную терапию по эффективности в отношении увеита.

Выводы

Комбинированная терапия СУЛЬФ и НПВП существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (более трех атак в год), но достоверно снижает частоту обострений среди пациентов с нетяжелым течением (не более трех атак в год).

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 337, утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов на Европейском конгрессе ревматологов (10–13 июня 2015 г., Рим).

ЛИТЕРАТУРА

1. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520–6 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
2. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696–701. doi: 10.1136/ard.2008.092585
3. Coates L, McGonagle D, Bennett A. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:729–30. doi: 10.1136/ard.2007.077370
4. Guignard S, Gossec L, Salliot C. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1631–4. doi: 10.1136/ard.2006.052092
5. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27–30 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):27–30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-27-30
6. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 271–89 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 271–89].
7. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896–904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
8. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with

- ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)*. 2000 Jun;14(Pt 3A):340-3. doi: 10.1038/eye.2000.84
9. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol*. 2003;(6):1277.
 10. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
 11. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2325-9. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C
 12. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004800.
 13. Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis: a twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1111-6. doi: 10.1002/art.1780310905
 14. Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, et al. Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies. *Z Rheumatol*. 2002;61(2):159-67. doi: 10.1007/s003930200024
 15. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2006;33(4):722-31.
 16. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1543-51. doi: 10.1002/art.30223
 17. Ward MM, Kuzis S. Treatments used by patients with ankylosing spondylitis: comparison with the treatment preferences of rheumatologists. *J Clin Rheumatol*. 1999;(5):1-8. doi: 10.1097/00124743-199902000-00001
 18. Ward MM. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: Relic or niche medication? *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1472-4. doi: 10.1002/art.30225
 19. Van der Heijde D, Landewe R, van der Linden S. How should treatment effect on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis be measured? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1979-85. doi: 10.1002/art.21133
 20. Collantes E, Zarco P, Munoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONER) – extended report. *Rheumatology*. 2007;46:1309-15. doi: 10.1093/rheumatology/kem084
 21. Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ, Галушко ЕА и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):15-20 [Erdes SF, Volnuhin EV, Galushko EA, et al. Treatment in patients with ankylosing spondylitis in the real clinical practice of a rheumatologist in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1195