**Проект**

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ**

1. **ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:**

**1.1 Соотношение кодов МКБ 11 и МКБ-10:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **МКБ -11** | | **МКБ-10** | |
| **Код** | **Название** | **Код** | **Название** |
| **FA20** | Ревматоидный артрит | **М05** | Ревматоидный артрит |
| **FA20.0**  **FA20.1**  **FA20.Z** | Серопозитивный ревматоидный артрит  Серонегативный ревматоидный артрит  Ревматоидный артрит, серологически неуточненный | **М05.0** | Синдром Фелти |
| **FB56.6**  **4A44.Y**  **FA920Z**  **CB05.1**  **MA14.1D**  **MA14.1E**  **QA0A.Y**  **EB2Y**  **FB10**  **BB4Y**  **FA23** | Другие уточненные поражения мягких тканей  Ревматоидный неврит  Другой уточненный васкулит  Ревматоидный васкулит  Анкилозирующий спондилит, неуточненный  Ревматоидный спондилит  Респираторные расстройства при ревматоидном артрите  Ревматоидный фактор отрицательный  Ревматоидный фактор положительный  Специальный скрининг заболеваний или нарушений, не классифицированных в других рубриках  скрининг ревматоидного артрита  Другие уточненные нейтрофильные дерматозы  Ревматоидный нейтрофильный дерматоз  Нестабильность позвоночника  Воспалительно-ревматоидная нестабильность позвоночника  Другой уточненный острый или подострый эндокардит  Вовлечение эндокарда при ревматоидном артрите  Синдром Стилла у взрослых | **М05.1** | Ревматоидная болезнь лёгких |
| **М05.2** | Ревматоидный васкулит |
| **М05.3** | Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем |
| **М05.8** | Другие серопозитивные ревматоидные артриты |
| **М05.9** | Серопозитивный ревматоидный артрит неуточнённый |
| **М06**  **М06.0**  **М06.1**  **М06.2**  **М06.3**  **М06.4**  **М06.8**  **М06.9**  **M13.0** | Другие ревматоидные артриты  Серонегативный ревматоидный артрит  Болезнь Стилла у взрослых  Ревматоидный бурсит  Ревматоидный узелок  Воспалительная полиартропатия  Другие неуточнённые ревматоидные артриты  Ревматоидный артрит неуточнённый  Недифференцированный артрит |

**1.2** **Дата разработки/пересмотра протокола:**2016 год (пересмотр 2023 год)

**1.3 Сокращения, используемые в протоколе:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АДА | - | Адалимумаб |
| АБЦ | - | Абатацепт |
| АЛТ | - | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | - | Аспартатаминотрансфераза |
| АМЦВ | - | антитела к модифицированному цитрулинированному виментину |
| АНА | - | антинуклеарные антитела |
| АЦЦП | - | антитела к циклическому цитруллинированному пептиду |
| БАРИ | - | Барицитиниб |
| БПВП | - | базисные противовоспалительные препараты |
| ВАШ | - | визуальная аналоговая шкала |
| ГИБП | - | генно-инженерные биологические препараты |
| ГИБТ | - | генно-инженерная биологическая терапия |
| ГК | - | Глюкокортикостероиды |
| ГКХ | - | Гидроксихлорохин |
| ГЛМ | - | Голимумаб |
| ЖКТ | - | желудочно-кишечный тракт |
| ЗППП | - | заболевания, передающиеся половым путем |
| ИЗЛ | - | идиопатические заболевания легких |
| ИФМ | - | Инфликсимаб |
| ИФА | - | иммуноферментный анализ |
| КПС | - | крестцово-подвздошное сочленение |
| ЛПВП | - | липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | - | липопротеиды низкой плотности |
| ЛЕВ | - | Левилимаб |
| ЛЕФ | - | Лефлуномид |
| ЛС | - | лекарственные средства |
| МАТ | - | моноклональные антитела |
| МУН | - | моноурат натрия |
| МРТ | - | магниторезонансная томография |
| МТ | - | Метотрексат |
| НПВП | - | нестероидные противовоспалительные препараты |
| ОГК | - | органы грудной клетки |
| ОЛО | - | Олокизумаб |
| ООСЗ | - | общая оценка состояния здоровья |
| ОСЗ | - | общее состояние здоровья |
| РА | - | ревматоидный артрит |
| РКИ | - | рандомизированные контролируемые исследования |
| РТМ | - | Ритуксимаб |
| РФ | - | ревматоидный фактор |
| СКВ | - | системная красная волчанка |
| СКФ | - | скорость клубочковой фильтрации |
| СОЭ | - | скорость оседания эритроцитов |
| СРБ | - | С-реактивный белок |
| СРЛ | - | Сарилумаб |
| СС | - | Сульфасалазин |
| ТОФА | - | Тофацитиниб |
| ТЦЗ | - | Тоцилизумаб |
| УЗИ | - | ультразвуковое исследование |
| УПА | - | Упадацитиниб |
| ФК | - | функциональный класс |
| ФНО-α | - | фактор некроза опухоли-альфа |
| ХСН | - | хроническая сердечная недостаточность |
| ЦЗТ | - | Цертолизумаба Пэгол |
| ЦОГ | - | Циклооксигеназа |
| ЧБС | - | число болезненных суставов |
| ЧПС | - | число припухших суставов |
| ЭКГ | - | Электрокардиограмма |
| ЭТЦ | - | Этанарцепт |
| ЭФГДС | - | Эзофагогастродуоденоскопия |
| ЭхоКГ | - | Эхокардиограмма |
| ACR | - | Американская Коллегия ревматологов (American College of Rheumatology) |
| CDAI | - | Clinical Disease Activity Index (клинический индекс активности болезни) |
| DAS | - | Счёт активности заболевания (Disease Activity Score) |
| DMARDs | - | Disease-modifying Antirheumatic Drugs (Болезнь модифицирующие антиревматические препараты) |
| csDMARDs | - | standard synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (стандартные синтетические Болезнь модифицирующие антиревматические препараты) |
| bDMARDs | - | biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs (биологические Болезнь модифицирующие антиревматические препараты) |
| tsDMARDs | - | targeted synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (таргентные синтетические Болезнь модифицирующие антиревматические препараты) |
| EULAR | - | Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism) |
| SDAI | - | Simplified Disease Activity Index (упрощенный индекс активности болезни) |

**1.4 Пользователи протокола:** ревматологи, терапевты, врачи общей практики, акушер-гинекологи.

* 1. **Категория пациентов:** взрослые, в том числе беременные.
  2. **Шкала уровня доказательности:**

|  |  |
| --- | --- |
| А | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| В | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| С | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов. |

**1.7 Определение [1]:** Ревматоидный артрит- аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

**1.8 Классификация** [**1,2**]:

**Клинические варианты РА:**

* олигоартрит крупных суставов;
* асимметричный артрит суставов кистей;
* серонегативный олигоартрит суставов кистей;
* мигрирующий нестойкий полиартрит.
* **Классификация ревматоидного артрита [1,2]:**

**Основной диагноз:**

* Ревматоидный артрит серопозитивный (М05.8);
* Ревматоидный артрит серонегативный (М06.0);
* Особые клинические формы ревматоидного артрита;
* синдром Фелти (М05.0);
* болезнь Стилла у взрослых (М06.1);
* Ревматоидный артрит вероятный (М05.9, М06.4, М06.9).

**Клиническая стадия**:

* очень ранняя стадия: длительность болезни менее 6 мес.;
* ранняя стадия: длительность болезни 6 мес - 1 год;
* развернутая стадия: длительность болезни более 1 года при наличии типичной симптоматики;
* поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III—IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.

**Степень активности болезни\*:**

* 0 - ремиссия (DAS28<2,6);
* I - низкая (DAS28 = 2,6-3,2);
* II - средняя (DAS28=3,3-5,1);
* III - высокая (DAS28>5,1).

**Внесуставные (системные) признаки**:

* ревматоидные узелки;
* кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
* нейропатия (мононеврит, полинейропатия);
* плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
* синдром Шегрена;
* поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

**Инструментальное исследование:**

Наличие или отсутствие эрозий (данные рентгенографии, МРТ, УЗИ):

* неэрозивный;
* эрозивный.

**Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):**

I - околосуставной остеопороз;

II - околосуставной остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;

III - признаки предыдущей стадии + множественные эрозии+ подвывихи в суставах;

IV - признаки предыдущих стадии + костный анкилоз.

**Дополнительная иммунологическая характеристика**

антитела к циклическому цитруллинированному пептиду:

* АЦЦП - присутствуют (+)
* АЦЦП - отсутствуют (-).

**Функциональный класс (ФК):**

I класс - полностью сохранены возможности самообслуживания, занятием

непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

II класс - сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной деятельностью, ограничены возможности занятием профессиональной деятельностью.

III класс - сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

IV класс - ограничены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

**Осложнения:**

* вторичный системный амилоидоз;
* вторичный остеоартроз;
* остеопороз (системный);
* остеонекроз;
* туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов);
* подвывих в атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией,
* нестабильность шейного отдела позвоночника;
* атеросклероз.

**В диагнозе необходимо отразить:**

* основной диагноз,
* клиническую стадию,
* активность болезни,
* внесуставные (системные) проявления,
* инструментальную характеристику,
* серопозитивность по АЦЦП,
* функциональный класс,
* осложнения.

**2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-4]**

**2.1 Диагностические критерии:**

**Жалобы:**

* боль,
* припухлость,
* утренняя скованность не менее 30 минут преимущественно в мелких суставах кистей,
* симметричное поражение;
* затруднение сжатия кисти в кулак и боль у основания пальцев стоп при ходьбе;
* кратковременное улучшение состояния при приеме НПВП;
* быстрая утомляемость;
* общее недомогание;
* снижение массы тела (при внесуставных проявлениях);
* повышение температуры тела (при внесуставных проявлениях).
* Дебют РА может протекать атипично (моноартрит крупного или среднего сустава, асимметрично), под масками «остеоартроза», «реактивного артрита», «подагрического артрита».

**Анамнез:**

В анамнезе необходимо уточнить: продолжительность симптомов:

* артрита;
* наличие и длительность утренней скованности;
* наличие «суточного ритма» боли в суставах с характерным усилением боли в ранние утренние часы;
* стойкость признаков симметричного поражения суставов;
* сведения о сопутствующей патологии, предшествующей и сопутствующей терапии, вредных привычках, которые влияют на выбор методов лечения и оценку ближайшего и отдаленного прогноза.

**Физикальное обследование:**

**Поражение суставов.** Наиболее характерные проявления в дебюте заболевания:

* боль (при пальпации и движении) и симметричная припухлость (связана с выпотом в полость сустава) поражённых суставов.
* снижение силы сжатия кисти.
* утренняя скованность в суставах не менее 30 минут (длительность зависит от выраженности синовита).

**Наиболее характерные проявления в развёрнутой и финальной стадиях заболевания:**

* **Кисти**: ульнарная девиация, обычно развивающаяся **через 1-5 лет от начала болезни**; поражение пальцев кистей по типу «бутоньерки» (сгибание в проксимальных межфаланговых суставах) или «шеи лебедя» (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах); деформация кисти по типу «лорнетки». Деформация суставов развивается через 2-5 лет от начала болезни, зависит от ранней диагностики и своевременного приема БПВП.
* **Коленные суставы*:*** сгибательная и вальгусная деформация, киста Бейкера.
* **Стопы:** подвывихи головок плюснефаланговых суставов, тибиальная девиация, деформация большого пальца (halus valgus).
* **Шейный отдел позвоночника*:*** подвывихи в области атлантоаксиального сустава, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночной артерии.
* **Связочный аппарат и синовиальные сумки:** тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава.

**Внесуставные проявления:** иногда могут превалировать в клинической картине; ревматоидные узелки (редко, проявление системности и высокой активности РА); кардиоваскулярные и тяжелые инфекционные осложнения являются факторами риска неблагоприятного прогноза.

* **Конституциональные симптомы**: генерализованная слабость, недомогание, похудание, субфебрильная лихорадка.
* **Сердечно-сосудистая система*:*** перикардит, васкулит, раннее развитие атеросклероза.
* **Лёгкие:** плеврит, интерстициальное заболевание лёгких, ревматоидные узелки в лёгких (синдром Каплана).
* **Кожа:** ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи; дигитальный артериит, микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо.
* **Нервная система:** компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно - моторная нейропатия, множественный мононеврит, шейный миелит.
* **Мышцы*:*** генерализованная амиотрофия.
* **Глаза:** сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, периферическая язвенная кератопатия.
* **Почки:** амилоидоз, васкулит, нефрит (редко).

**Лабораторные исследования [5]:**

**Основные:**

* Общий анализ крови развернутый. Увеличение СОЭ (≥20 мм/час). При длительном течении заболевания - снижение уровня гемоглобина, эритроцитов (чаще нормохромная нормоцитарная анемия).
* Общий анализ мочи. При вовлечении в патологический процесс почек – протеинурия.
* Биохимический анализ крови. Для оценки функции печени и почек, перед назначением БПВП, ГИБП - АлТ, АсТ, общий билирубин, мочевина, креатинин, общий холестерин. **С целью адекватного назначения ГК – глюкоза**.
* **СРБ** - для оценки активности воспаления (1 раз в 6 месяцев).

Для определения активности РА, для калькуляторного расчета по DAS 28- SRP)[16].

**NB!** Общепризнанный метод оценки эффективности терапии РА основан на оценке исходного индекса DAS28 и динамики этого показателя на фоне терапии (критерии EULAR). СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия, и немаловажную роль играет метод определения СОЭ. Так, в лабораториях РК СОЭ определяют двумя методами по Панченкову и по Вестергрену, показатели которых разнятся, поэтому могут давать ложный результат при расчете активности РА по DAS28 с включением СОЭ. В связи с этим, оценку активности РА рекомендуется определять по уровню СРБ (высокочувствительный) [16]. Определяют по **DAS 28 – CRP Calculator**, для вычисления используют программируемый калькулятор или компьютер Согласно **DAS 28 – CRP Calculator**необходимо ввести данные по **ЧБС** (каждый сустав считается отдельно), **ЧПС** (ПФ, ПМФ, ПлФ суставы считаются как один каждый из них), **СРБ (мг/л), ВАШ по ОССЗ (мм)**.

* **РФ** (**1 раз в год**) – специфичность 70%;
* **АЦЦП (однократно)** – специфичность 92-98%;
* **АМЦВ** (**1 раз в год**) – специфичность 98%, чувствительность 84%; **точно отражает активность РА**, чем концентрация АЦЦП. На фоне иммуносупрессивной терапии – результат отрицательный. Комбинация АЦЦП и АМЦВ обладает наибольшей чувствительностью в отношении раннего РА. Наличие АМЦВ связано с развитием деструктивных изменений суставов и быстрым прогрессированием РА [8].

**Дополнительные:**

# Биохимический анализ крови. Для определения фосфорно-кальциевого обмена и дефицита витамина Д - общий кальций, фосфор, 25- ОН витамин Д).

# При развитии глюкокортикостероидного остеопороза определить маркер костной резорбции (С-концевые телопептиды коллагена I типа) и маркер костного метаболизма (остеокальцин);

* **С целью выявления осложнения РА** – атеросклероза - ЛПВП, ЛПНП, индекс атерогенности. С целью адекватного назначения ГК – глюкоза – 1 раз в год.
* Анализ кала на скрытую кровь (**при подозрении** на осложнение язвенной болезни желудка, развившееся на фоне приема НПВП, ГК, БПВП) – 1 раз в год.
* ИФА на маркеры гепатита В и С **(перед назначением ГИБП, тсБПВП**);
* Квантифероновый тест или Т-SPOT TB (**с целью исключения латентной формы туберкулеза перед назначением ГИБП, тсБПВП**);
* ИФА IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови (**перед назначением ГИБП, тсБПВП**.

**Инструментальные исследования:**

**Основные:**

* Рентгенологическое исследование суставов (рентген кистей и стоп) – 1 раз в год;
* ЭКГ – 1 раз в год;
* Рентгенография легких*(*1 раз в 6 месяцев);
* ФГДС (с целью исключения эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки перед назначением НПВП, ГКС, БПВП) – 1 раз в год.

**Дополнительные исследования:**

* **Ультразвуковое исследование суставов** (при наличии синовита);
* **МРТ кистей** (на очень ранней стадии РА при отсутствии рентгенологических признаков);
* **Денситометрия (предпочтительно DEXA) поясничного отдела позвоночника и шейки бедра** (для исключения глюкокортикостероидного остеопороза (прием более 3-х месяцев) и как осложнение РА).

Для верификации диагноза рекомендуется применение Классификационных критериев ревматоидного артрита (таблица 1).

**Таблица 1 - Классификационные критерии:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Критерии** | **Баллы** |
| A. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0-5 баллов)  1 крупный сустав  2-10 крупных суставов  1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)  4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)  - >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав) | 0  1  2  3  5 |
| B. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балла, требуется как минимум 1 тест)   * Отрицательны * Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем в 3 раза) * Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы) | 0  2  3 |
| C. Острофазовые показатели (0-1 балл, требуется как минимум 1 тест)   * Нормальные значения СОЭ и СРБ * Повышение СОЭ или СРБ | 0  1 |
| D. Длительность синовита (0-1 балл)  < 6 недель  ≥6 недель | 0  1 |

 Согласно этим критериям, выделяют 4 категории суставов (таблица 2).

**Таблица 2 - Категории суставов в критериях:**

|  |
| --- |
| **Суставы исключения**: не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первых запястно-пястных суставов и первых плюснефаланговых суставов |
| **Крупные суставы:** плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные |
| **Мелкие суставы:** пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы |
| **Другие суставы:** суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудинно-ключичный и др.) |

**Показания для консультации узких специалистов:**

* консультация травматолога/ортопеда – для решения вопроса об оперативном вмешательстве у пациентов с РА при подозрении на остеонекроз, септический артрит, при наличии вторичного остеоартроза последние рентгенологические стадии;
* консультация кардиолога– при развитии кардиоваскулярных осложнений РА**;**
* консультация нефролога– при развитии нефрологических осложнений на фоне РА; при наличии у пациента заболеваний почек;
* консультация гепатолога– **у пациентов с активным вирусным гепатитом В и С**; при развитии гепатологических осложнений на фоне БПВП, ГИБП;
* консультация фтизиатра - при подозрении на туберкулез (латентной формы);
* консультация онколога– при наличии онкоанамнеза с целью коррекции назначаемых препаратов, при подозрении на онкопроцесс;
* консультация эндокринолога – при наличии у пациента эндокринологических заболеваний;
* консультация гастроэнтеролога– **при подозрении** на эрозивно-язвенные изменения ЖКТ на фоне лечения НПВП, ГК, БПВП;
* консультация офтальмолога – при развитии внесуставных офтальмологических проявлений РА и осложнений, развившихся на фоне принимаемых лекарственных средств (ГК, ГКХ);
* консультация пульмонолога –при развитии внесуставных легочных (пневмобироз) проявлений РА и при развитии бактериальных и вирусных пневмоний;
* консультация гематолога – при развитии внесуставных гематологических проявлений РА;
* консультация невролога – при развитии неврологических осложнений на фоне РА;
* консультация акушера-гинеколога– для совместной тактики ведения РА в период беременности (ВОП и акушера-гинеколога стационара).

**2.2** **Диагностический алгоритм РА на ранней стадии:**

**Наличие суставного синдрома** – боль, припухлость, ограничение движения, утренняя скованность, местная температура, покраснение кожи над пораженным суставом.

**Наличие 4 –х клинических критериев:**

* артрит ≥ 3 суставов;
* поражение пястно-фаланговых / плюснефаланговых суставов – положительный тест «бокового сжатия» кистей / стоп;
* утренняя скованность ≥ 30 минут;
* симметричное поражение суставов.

**Нет Наличие Да**

**1-2 критерия**

**Исключить:** остеоартрит, реактивный артрит (урогенитальной и кишечной этиологий), подагрический артрит, артрит вирусной и бактериальной этиологии, артрит в дебюте системных заболеваний соединительной ткани, артриты при инфекционных заболеваниях (бруцеллезный артрит, артрит при ВИЧ, при венерических заболеваниях, туберкулезный артрит).

**Недифференциро**

**ванный артрит**: варианты (олигоартрит крупных суставов, асимметричный артрит суставов кистей, нестойкий полиартрит).

Вероятный РА

Наличие или отсутствие повышенного СОЭ, СРБ

Определение АЦЦП; АМЦВ.

(+) (-)

Наблюдение в динамике в течение года (через 1, 3, 6, 12 месяцев). По истечении года может проявиться РА.

* Рентгенография суставов симметрично (информативен по истечении 6 месяцев от начала суставного синдрома).
* МРТ обеих кистей;
* УЗИ суставов симметрично.
* МРТ обеих кистей (информативен на 1-2 неделе от начала суставного синдрома).

Определение паннуса, эрозий, синовита, тендовагинита, ревматоидных узелков.

Околосуставной остеопороз, равномерное сужение суставной щели.

**Достоверный ревматоидный артрит**

**2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-4]:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз** | **Обоснование для дифференциальной диагностики** | **Обследования** | **Критерии исключения диагноза** |
| **Остеоартрит** | Симметричный полиартрит мелких суставов кистей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов. | * ОАК, * СРБ, * РФ, * АЦЦП * АМЦВ * рентген суставов, * МРТ кистей | * утренняя скованность до 30 минут, боли в суставах механического и стартового характера, * незначительное повышение СОЭ и СРБ (при наличии синовита), * отрицательный РФ, АЦЦП, АМЦВ * на рентгенограмме и МРТ суставов: неравномерное сужение суставной щели, остеосклероз, остеофитоз. |
| **Системная красная волчанка** | Суставной синдром: симметричный полиартрит мелких суставов кистей. | * ОАК, * СРБ, * ОАМ, * Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), * АЦЦП * АМЦВ * АНА,ЕНА, АТ к ДНК, * рентген кистей, * МРТ кистей, * рентген ОГК, * ЭКГ и ЭхоКГ, * УЗИ ОБП и почек. | * артрит неэрозивный, утренняя скованность, * повышение СОЭ и СРБ, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия гипохромная/ аутоиммунная гемолитическая, * протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия, * снижение СКФ, * АНА, ЕНА и АТ к ДНК - позитивны,   АЦЦП, АМЦВ – отрицателен/положителен,   * на рентгенограмме и МРТ суставов: неэрозивный артрит, * имеются системные поражения внутренних органов и выраженный конституциональный синдром. |
| **Подагра** | При хронической форме может быть симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп, субкортикальные эрозии на рентгенограммах. | * ОАК, * СРБ, * ОАМ, * СКФ, * РФ, АЦЦП, АМЦВ * мочевая кислота, * пункция суставов, содержимого тофусов с последующей поляризационной микроскопией,   рентген суставов. | * наличие тофусов * лейкоцитоз, ускорение СОЭ и СРБ, * рН мочи кислая, снижение относительной плотности мочи, протеинурия, эритроцитурия, уратурия, * снижение СКФ, * РФ, АЦЦП, АМЦВ - отрицателен, * гиперурикемия - часто, * поляризационная микроскопия синовиальной жидкости, содержимого тофусов – обнаружение кристаллов МУН иглообразной формы с отрицательным двойным преломлением луча, * на рентгенограмме суставов – деструкция суставной поверхности, субкортикальные кисты. |
| **Реактивный артрит (урогенитальный и энтероколитический)** | Редко симметричный полиартрит. | * ОАК, * СРБ, * ОАМ, * РФ, АЦЦП, АМЦВ * HLA B27, * ИФА на половые и кишечные инфекции (хламидии, иерсинии и др.) * рентген КПС, * МРТ суставов. | * анамнез, * чаще всего – асимметричный моно-и/или олигоартрит суставов нижних конечностей, утренняя скованность невыраженная, * повышение СОЭ и СРБ (при наличии синовита), * протеинурия, лейкоцитурия, * отрицательный РФ, АЦЦП, АМЦВ * HLA B27 – часто позитивный, * ИФА – антитела класса IgG, IgM, IgA на хламидии, иерсинии и др., * на рентгенограмме и МРТ суставов: КПС – односторонний сакроилеит, энтезит, периостит; суставы – сужение суставных щелей, костные эрозии. |
| **Анкилозирующий спондилоартрит** | Редко артрит суставов кистей и стоп, несильно выраженный болевой синдром. | * ОАК, * СРБ, * ОАМ, * РФ, АЦЦП, АМЦВ * HLA B27, * рентген КПС, * МРТ кистей, * рентген ОГК, * ЭКГ и ЭхоКГ, * УЗИ ОБП и почек. | * всегда начинается с поражения крестцово-подвздошного сочленения, далее процесс переходит на позвоночник, утренняя скованность, характерны системные проявления – миокардит, аортит, амилоидоз почек, ирит, иридоциклит, * повышение СОЭ и СРБ, * протеинурия, * РФ, АЦЦП, АМЦВ - отрицателен, * HLA B27 – часто позитивный, * на рентгенограмме и МРТ суставов: КПС - сакроилеит одно – затем двусторонний; суставы – сужение щели, околосуставной остеопороз, эрозии. |
| **Псориатический артрит** | Симметричный полиартрит пястных межфаланговых и дистальных межфаланговых суставов. | * ОАК, * РФ, АЦЦП, АМЦВ * HLA B27, * рентген КПС, * МРТ кистей. | * характерен дактилит, одновременное поражение трех суставов одного пальца, «сосискообразная» деформация пальцев, мутилирующий артрит, спондилит, кожные бляшки, конъюнктивит, увеит, * СОЭ иногда повышается, гипохромная анемия, * РФ, АЦЦП – отрицательны, * АМЦВ –отрицателен/положителен * HLAB27 – может быть позитивным, * на рентгенограмме и МРТ суставов: КПС – асимметричный двусторонний сакроилеит или односторонний сакроилеит, паравертебральные и краевые синдесмофиты; суставы – сужение суставной щели, резорбция концевых фаланг, крупные эрозии, остеолиз – деформация по типу «карандаш в стакане», периоститы, костные анкилозы. |
| **Системная склеродермия** | Симметричное поражение суставов кистей | * ОАК, * СРБ, * ОАМ, * СКФ, * РФ,АЦЦП, АМЦВ * АНА, АНФ, АТ к топоизомеразе (SCL 70), антицентромерные антитела, * капилляроскопия, * рентгеноскопия ЖКТ, * рентген кистей, * рентген ОГК, * ЭКГ и ЭхоКГ, * спирография. | * эрозивная артропатия - иногда, сгибательные контрактуры суставов кистей, склеродактилия - плотный отек кистей, мраморность кожи. Характерны системные проявления – синдром Рейно, * повышение СОЭ и СРБ, * протеинурия, цилиндрурия, гипостенурия, * СКФ – снижение, * АНА, АНФ и АТ к SCL 70, антицентромерные антитела - позитивны,   АЦЦП – отрицателен/положителен,  АМЦВ - отрицателен   * капиллярограмма – мегакапилляры, участки, лишенные сосудов, * рентгеноскопия ЖКТ – дилатация пищевода, кишечника, нарушение перистальтики, * на рентгенограмме суставов: сужение суставной щели, остеолиз, кальцинаты, * на рентгене ОГК – двустороннее интерстициальное поражение легких (матовое стекло) в базальных отделах, * ЭКГ – нарушение ритма и проводимости, * ЭхоКГ – признаки легочной гипертензии, * спирограмма – признаки рестрикции. |
| **Вирусные артриты (вирусный гепатит В и С, вирус краснухи, ЦМВ, Эпштейна-Барр, герпес и др.)** | Симметричное поражение суставов кистей и лучезапястных суставов | * ОАК, * ОАМ, * РФ, АЦЦП, АМЦВ * ИФА на маркеры вирусных гепатитов В и С, * ИФА на АМЦВ, вирусу краснухи, вирусу Эпштейна-Барр, IgM, A, G, * рентген суставов | * обычно суставной синдром развивается в остром периоде вирусных заболеваний; характерна утренняя скованность; может давать картину серонегативного неэрозивного РА в течение нескольких месяцев с последующим полным излечением, * возможно положительный РФ. * АЦЦП/АМЦВ -отрицателен * ИФА – маркеры гепатита В и С, антитела класса IgG, IgM, IgA на вирус краснухи, цитомегаловирус, Эпштейна-Барр, герпес и др., * рентген суставов – не информативен. |
| **Бруцеллезный артрит** | Суставной синдром | * ОАК, * РФ, АЦЦП, АМЦВ * реакция Райта-Хеддельсона, * рентген суставов | * эпид.анамнез; чаще спондилит, сакроилеит, поражаются пяточные кости, плечевые и тазобедренные суставы; мелкие периферические суставы практически не поражаются; * лейкопения, лимфоцитоз, * реакция Райта-Хеддельсона положительна, * РФ, АЦЦП, АМЦВ - отрицателен, * рентген – не информативен, неспецифический признак – околосуставной остеопороз. Характерен – сакроилеит, чаще двустороннее, вдоль суставной щели небольшие деструктивные очажки, сужение суставной щели, затем анкилоз; грубые асимметричные сращения между пораженными позвонками. |

**3 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [5-9,36,73,88]**

Амбулаторному лечению подлежат пациенты с РА без тяжелых осложнений, без внесуставных проявлений заболевания.

Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

**Основные принципы стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat To Target, T2T) [5-9,36]:**

Лечение должно быть персонифицированным, основываться на совместном решении между пациентом и ревматологом. Решение о лечении основываются на активности заболевания, вопросах безопасности, на коморбидности и прогрессировании структурных повреждений.

* Диагностикой и лечением пациентов с РА должны заниматься ревматологи; только ревматологи могут назначать БПВП, ГИБП.
* Пациентам с РА на протяжении всей жизни может потребоваться несколько последовательных вариантов терапии – препаратов с различными механизмами действия для устранения гетерогенности РА.
* Ревматолог должен учитывать индивидуальные, медицинские и социальные факторы при ведении пациентов с РА.
* Необходимо начать эффективную терапию сразу после постановки диагноза, желательно в течение первых 1-6 месяцев от начала болезни («окно возможности») и используя стратегию лечения до достижения цели [11].
* Для определения эффективности проводимой терапии необходимо в обязательном порядке оценивать активности заболевания по индексу DAS 28.

**3.1 Немедикаментозное лечение [5,10,79]**:

Поддержание нормальной массы тела (индекс массы тела >= 18,5 И< 25) (УД - С).

Сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи потенциально подавляет воспаление, снижает риск кардиоваскулярных осложнений; натуральные молочные продукты жирных сортов – источник кальция и витамина Д.

Избегать факторов, которые потенциально могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.).

Отказ от курения и приёма алкоголя (УД - С);

Курение может играть роль в развитии и прогрессировании РА. Выявлена ассоциация между количеством выкуриваемых сигарет и позитивностью по РФ, эрозивными изменениями в суставах и появлением ревматоидных узелков, а также поражением лёгких (у мужчин).

Обучение пациентов (изменение стереотипа двигательной активности и др.).

Лечебная физкультура – регулярные физические упражнения для повышения гибкости суставов, мышечной силы.

Физиотерапия: тепловые процедуры (парафинотерапия), чрескожная электрическая стимуляция нервов, электрические рукавицы, ультразвуковая эхография, диатермия. Холодовые процедуры (криотерапия) для лечения воспаленного сустава.

Противопоказания: активность заболевания, онкоанамнез, наличие инфекционных заболеваний.

Ортопедическое пособие (профилактика и коррекция типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника, ортезы, стельки, ортопедическая обувь). Коленные ортезы могут использоваться при припухлости, боли, смещении надколенника, коллатеральной или крестообразной нестабильности связок.

Санаторно-курортное лечение показано только больным в стадии ремиссии.

На протяжении болезни необходимы активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.

Психотерапия (релаксация, управление стрессом и когнитивные навыки преодоления - управление негативным мышлением) – проводится пациентам с РА с целью приспособиться к жизни со своим заболеванием.

**3.2** **Медикаментозное лечение [5-8,45,88]:**

Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей НПВП, ГК, БПВП и ГИБП.

**Антиревматические препараты делятся на 2 группы:**

* Симптом модифицирующие антиревматические препараты (**SMARDs**) (быстродействующие антиревматические препараты) – НПВП, ГК, слабые опиоиды, трициклические антидепрессанты;
* Болезнь модифицирующие антиревматические препараты (**DMARDs**) (медленно действующие антиревматические препараты), которые подразделяются на 3 подгруппы:
* **csDMARDs** (синтетические стандартные Болезнь модифицирующие антиревматические препараты / **БПВП** – базисные противовоспалительные препараты) – метотрексат (МТ), сульфасалазин (СС), лефлуномид (ЛЕФ), гидроксихлорохин (ГКХ);
* **bDMARDs** (биологические Болезнь модифицирующие антиревматические препараты /**ГИБП** – генно-инженерные биологические препараты), которые подразделяются:
* антитела к ФНО-α (**инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол**);
* антитела к интерлейкину-1 (**анакинра**);
* антитела к интерлейкинам-6 (**тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, олокизумаб**);
* моноклональные антитела (МАТ) к различным рецепторам Т-лимфоцитов (**абатацепт**).
* МАТ к рецепторам (СД20) В- лимфоцитов **(ритуксимаб);**
* **tsDMARDs** (таргентные синтетические Болезнь модифицирующие антиревматические

препараты/ингибторы Янус-киназы) - тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб;

* **Биоаналоги DMARD** для адалимумаба, этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб [8,45].

**Рекомендации по лечению РА[5-8,36]:**

* Терапию БПВП начинают сразу после установления диагноза РА.
* Лечение должно быть направлено на достижение цели устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания;
* При активном заболевании мониторинг должен быть частым (каждые 1-3 месяца); если через 3 месяца от начала лечения нет эффекта или к 6 месяцам от начала лечения не достигнута цель, то рекомендуется скорректировать лечение;
* **МТ – препарат БПВП первой линии для лечения РА и недифференцированного артрита (при высокой вероятности РА)**. Лечение должно быть максимально активным с быстрой эскалацией дозы МТ до 25-30 мг/нед и последующим изменением (при необходимости) схемы лечения (в том числе комбинированная терапия) в течение 3-6 месяцев для достижения максимально возможного терапевтического эффекта.
* ЛЕФ или СС – БПВП, назначают, когда у пациентов развились побочные эффекты или непереносимость МТ.
* ГК – рекомендуют при назначении или замене стандартного синтетического БПВП (csDMARD), короткими курсами (максимум до 3-х месяцев); снижать дозу как можно быстрее, насколько это клинически возможно. Выбор режима дозирования и пути ведения остается за ревматологом и пациентом.
* Если цель лечения не достигается с помощью БПВП, то следует рассмотреть другие БПВП;
* **ГИБП (bDMARD) и таргентные БПВП (tsDMARD) следует комбинировать с синтетическими БПВП (csDMARD);**
* Если bDMARD или tsDMARD оказались неэффективными, то необходимо лечение другими bDMARD или tsDMARD. Если терапия из группы ингибиторов ФНО оказалась неэффективной, то рекомендуется назначить второй препарат из группы ингибиторов ФНО либо bDMARD с другим механизмом действия;
* Если пациент находится в устойчивой ремиссии (не менее 12 месяцев на фоне терапии) после снижения дозы ГК, то рекомендуется снизить дозу bDMARD или tsDMARD, на фоне продолжающейся терапии МТ. Возможна отмена ГИБП у пациентов с негативным АЦЦП, РФ в дебюте заболевания.
* Рекомендуется снизить дозу csDMARD, если пациент находится в устойчивой ремиссии (не менее 12 месяцев).

**Этапы лечения РА** [5-8]:

* Все НПВП - селективные (без прикрытия гастропротекторов) и неселективные (под прикрытием гастропротекторов) рекомендуют в качестве симптоматической терапии РА для снижения болей в суставах короткими курсами, назначают одновременно со стандартными БПВП. Применение НПВП должно быть ограниченным в связи с развитием риска развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, гепатобилиарной системы, ССС. НПВП – не рекомендуются пациентам с высоким риском кардиоваскулярных осложнений.
* Для снижения болей в суставах также рекомендуются – парацетамол, опиоиды, трицикликлические антидепрессанты, короткими курсами [5,34,72,98].
* МТ – является основным препаратом для комбинации с ГК, синтетическими БПВП, ГИБП, таргентными БПВП [12,17-19,23,24].
* На фоне лечения МТ рекомендуется прием фолиевой кислоты (5 мг в неделю)[5].
* На фоне приема ГК, с профилактической целью глюкокортикоидного остеопороза рекомендуются препараты кальция и витамина Д. При развитии остеопороза – антирезорбтивная терапия (бисфосфонаты, моноклональные антитела) [9,32,43,74-78, 98].
* При неэффективности монотерапии МТ рекомендуетсятройная терапия БПВП**,** которая включает ГКХ, СС и МТ либо ЛЕФ [7,14,15,50-52].
* При легкой степени активности РА рекомендуется ГКХ как в монотерапии, так и в комбинации с другими БПВП. ГКХмогут оказывать значительное положительное влияние на метаболизм липидов и глюкозы, снижать сердечно-сосудистый риск при РА. Однако повреждение суставов не замедляется.
* В связи с высоким риском развития печеночных и гастроэнтерологических побочных эффектов не рекомендуется проводить комбинированную терапию МТ и ЛЕФ.
* Если на фоне МТи/или других стандартных БПВП (с ГК или без них) цель лечения не достигнута, и существуют факторы риска неблагоприятного прогноза РА **(**раннее развитие эрозий в суставах, быстрое вовлечение в процесс новых суставов, быстрая потеря трудоспособности, развитие внесуставных проявлений, высокая лабораторная активность – СОЭ и СРБ, высокие титры РФ в дебюте РА, семейный анамнез по РА, низкий социально-экономический статус**)** и факторы риска нежелательных реакций в виде гепатотоксичности(ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, интеркуррентные инфекции, пожилой возраст), влияющие на РА, то рекомендуется монотерапия ГИБП – ингибиторы интерлейкина-6 (bDMARD) – ТЦЗ, СРЛ, ЛЕВ, ОЛО или таргентный синтетический иммунодепрессант (tsDMARD) – ингибиторы Янус-киназ (ТОФА, БАРИ, УПА).
* При резистентности к стандартным БПВП, в качестве первой линии ГИБП рекомендуются – ТЦЗ, АБЦ, РТМ (УД - А). Все ГИБП имеют одинаковую эффективность и безопасность.

**Показания для назначения ГИБП:**

* больные РА, недостаточно отвечающие на МТ и/или другие синтетические БПВП;
* больные с умеренной/высокой активностью РА, при наличии признаков плохого прогноза: (а) высокая активность болезни, (б) РФ+ /АЦЦП+, (в) раннее появление эрозий, (г) быстрое прогрессирование (появление более 2 эрозий за 12 месяцев даже при снижении активности);
* больные с сохраняющейся умеренной/высокой активностью или с плохой переносимостью терапии, по крайней мере, двумя стандартными БПВП, одним из которых должен быть МТ в течение 6 месяцев и более или менее 6 месяцев в случае необходимости отмены БПВП из-за развития побочных эффектов (но обычно не менее 3 месяцев).

**Коморбидные состояния при РА[7]:**

* Ведение больных **РА с ОП** включает стратегию «Лечение до достижения цели», включающая использование нескольких антиостеопоротических препаратов, таких как антирезорбтивные или анаболические средства (УД – С) [9,32,43].
* Следует избегать применения МТ или ЛЕФ у пациентов с РА с умеренным/тяжелым течением ИЗЛ [80,85]. **Ритуксимаб или абатацепт** могут быть ГИБП первой линии у пациентов **с РА-ИЗЛ** с ограниченными доказательствами (УД – С).
* **Пациентам с ХСН III или IV ФК поNYHAи РА** рекомендуются **bDMARD** (исключение ингибиторы ФНО) или **tsDMARD [81,82].**
* Лечение больных **РА с артериальной гипертензией или дислипидемией** должно осуществляться в соответствии с национальными рекомендациями, как и для больных сахарным диабетом (см. клинический протокол МЗ РК «Артериальная гипертензия») (УД - С).
* **Пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени** (при нормальных показателях печеночных ферментов и отсутствии фиброза) и РА рекомендуется **МТ [83]**.
* **При стойкой гипогаммаглобулинемии без инфекции при РА** рекомендуется **РТМ [7,84].**

**Рекомендации по ведению беременных с ревматоидным артритом [86-89,98]:**

* Женщинам с РА, планирующим беременность, **не рекомендуется** применение **МТ, ЛЕФ** (УД – 1В).
* Во время беременности можно применять – **СС в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг/сут; ГКХ (**УД – 1В).
* ГК – рекомендуется во время беременности – преднизолон меньше 20 мг/сут (УД – 1В) и метилпреднизолон (УД – 2С).
* Женщинам с РА, планирующим беременность **рекомендуется ЦЗТ** (имеет минимальную плацентарную передачу); не требуется изменений в календаре вакцинации младенцев (УД 1В)**;**
* **ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ** – можно продолжать на протяжении всей беременности, но следует избегать вакцинации детей грудного возраста до 6 –месяцев живыми вакцинами (УД-1В). У беременных с низким риском обострения РА можно прекратить прием ИНФ на 20 неделе, АДА и ГЛМ на 28 неделе, ЭТЦ на 32 неделе (УД -1В).
* Если у беременной тяжелое течение РА и в качестве терапии не подходят - СС и ГКХ, то можно рассмотреть применение РТМ, ингибиторов ИЛ-6, ингибиторов ИЛ-1, абатацепта в третьем триместре беременности. В этом случае новорожденным до 6-месяцев избегать всех живых вакцин в календаре вакцинации (УД - 2С).
* При наличии хронической боли у беременных рекомендуется – неселективные НПВП (ибупрофен) только в первом триместре беременности (УД – 1В), парацетамол, амитриптиллин (УД – 1С); со второго триместра – трамадол (УД – 2В). Противопоказаны – ингибиторы ЦОГ-2 (УД – 2С).
* Бисфосфонаты – во время беременности противопоказаны и рекомендуется прекратить прием за 3 месяца до беременности (УД – 2С).
* Осмотр ревматолога – 1 раз в триместр и послеродовом периоде (УД -2 С).

**Рекомендации по ведению пациентов с вирусным гепатитом В и С и ревматоидным артритом [5,7,90]:**

* На фоне активной противовирусной терапии пациентам, являющиеся носителями вируса **гепатита В** (анти-НВс, анти-HBs, отрицательные результаты HBsAg, нормальные печеночные пробы) **рекомендуется** назначение **БПВП и ГИБП (этанарцепт, абатацепт)** УД – D.
* Пациентам с вирусным **гепатитом С рекомендуется** назначать **СС и ГКХ** УД – D.

**Рекомендации по ведению пациентов с онкологией и ревматоидным артритом [7]:**

* Лечение пациентов с онкологией необходимо проводить при консультативной поддержке врача-онколога.
* **ГКХ и СС можно применять** пациентам, получающие химиотерапию и радиотерапию (**не рекомендуется - ГИБП**), а также с немеланомным раком кожи и солидными опухолями в анамнезе УД – D.
* **ГКХ, СС, РТМ рекомендуется** у пациентов с РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний УД – D.
* **Ингибиторами ФНО-а не рекомендуется** пациентам с РА, имеющие анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний УД – D.

**Рекомендации по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией и РА [5,7,91-93]:**

* Риск реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП:

высокий: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб

умеренный: этанерцепт, абатацепт, тоцилизумаб

низкий: ритуксимаб.

* Лечение ГИБП рекомендуется начинать через 1 месяц после начала туберкулостатической профилактики латентной туберкулезной инфекцией (проводится фтизиатром).

**Перечень основных лекарственных средств:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотера**  **певтическая группа** | **Международ-ное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| **csDMARD - цитостатическая терапия** | | | |
| Антиметаболит | Метотрексат  (препарат первой линии) | Раствор 7,5мг, 10, 12,5, 15, 17,5 и 20мг, п/к 1 раз в неделю, длительно. | УД - А [5-8,12-15,17-19,23,24,29,30,35,88] |
| Иммунодепрес-сант селективный | Лефлуномид  (препарат первой линии) | Таблетки 20 мг внутрь 1 раз в день, длительно. | УД - А [5-8,20,88] |
| Сульфанил-амиды | Сульфасалазин  (препарат первой линии) | Таблетки внутрь 500-2000 мг, по 2-4 таблетки в сутки, длительно. | УД - А [5-8,15,88] |
| 4-Аминохино-линовые препараты | Гидроксихлорохин  (препарат первой линии) | Таблетки 200-400 мг внутрь, 1-2 таблетки в день, длительно. | УД - А [5-8,88] |
| **Витамины** | | | |
| Витамин В9 | Фолиевая кислота | Таблетка внутрь 1 мг, 10-15 мг в неделю, длительно курсами; с целью нежелательных реакций МТ и СС. | УД - А [5,7,88] |
| **Глюкокортикостероидная терапия** | | | |
| Синтетический глюкокорти-костероидный гормональный препарат | Метилпреднизо  лон (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 4-16 мг 1-2 раза в сутки, курсами.  Раствор в/в 250-500-1000 мг, 1 раз в сутки, 3-5 дней. | УД – А [5-8,21,22,24-32,35,88] |
| Синтетический глюкокорти-костероидный гормональный препарат | Преднизолон (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки  внутрь 5-15 мг 1-2 раза в сутки, курсами.  Раствор в/в 30 мг 1-2 раза в сутки, 3-5 дней. | УД - А [5-8,21,22,24-32,35,88] |
| **Нестероидные противовоспалительные препараты** | | | |
| Производное фенилуксусной кислоты | Диклофенак (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 50-200 мг, 1-2 раз в сутки, курсами.  Раствор в/м 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней. | УД – B [5-8,35,98] |
| Группа оксикамов, селективный ингибитор  ЦОГ-2 | Мелоксикам (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 7,5-15 мг, 1-2 раз в сутки, курсами.  Раствор в/м 7,5 мг, 1раз в сутки, 5 дней. | УД – B [5-8,33,35,98] |
| Производное фенилуксусной кислоты | Ацеклофенак (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 100 мг, 1 раз в сутки, курсами. | УД – B [5-8,35,98] |
| Коксибы,  селективный ингибитор  ЦОГ-2 | Эторикоксиб (совместно с csDMARD,(совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь по 60-120 мг, 1-2 раза в сутки, курсами. | УД – B[5-8,33,35,98] |
| Коксибы,  селективный ингибитор  ЦОГ-2 | Целекоксиб (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Капсулы, внутрь по 100 мг, 1 раз в сутки, курсами. | УД – B [5-8,33,35,98] |
| Производное пропионовой кислоты | Кетопрофен (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 50-150 мг, 1-2 раза в сутки, курсами.  Раствор 50 мг, 1 раз в сутки, 5 дней. | УД – B [5-8,35,98] |
| **Препараты кальция и витамина D** | | | |
| Комбинирован-ный препарат кальция и витамина D | Кальция карбонат 2500 мг (эквивалентно элементарному кальцию 1000 мг), холекальци-ферол 22 мкг (800 МЕ витамина Д3) | Таблетка внутрь , 1 раз в сутки, на все время проведения глюкокортикоидной терапии, и ГИБТ. | УД - А [9,70,71] |
| Витамин D | Колекальциферол | Капли 2000 МЕ, 4 капли в сутки, на все время проведения глюкокортикоидной терапии, и ГИБТ. | УД - А [9,66-71] |
| **Противоязвенные препараты** | | | |
| Ингибиторы протонной помпы | Омепразол | Капсулы (в т.ч. кишечнорастворимые, с пролонгированным высвобождением, гастрокапсулы) 10 мг, 20 мг и 40 мг внутрь; по 20 мг 2 раза в сутки, во время приема ГК и НПВП. | УД – А [5,73] |
| Ингибиторы протонной помпы | Пантопразол | Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. кишечнорастворимой);  с отложенным высвобождением 20мг и 40 мг; по 20 мг 2раза в сутки; во время приема ГК и НПВП. | УД – А [5,73] |
| Ингибиторы Н2-гистаминовых блокаторов | Фамотидин | Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) внутрь 20 мг и 40 мг; во время приема ГК и НПВП. | УД – А [5,73] |

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотера-певтическая группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | | **Способ применения** | | | **Уровень доказательности** | | |
| **bDMARD - генно-инженерные-биологические препараты** | | | | | | | | |
| Рекомбинантные человеческие моноклональные  антитела к  ФНО-альфа | Голимумаб  (препарат второй линии) | | | | Раствор шприц ручка п/к 50 мг, 1-2 раз в месяц, длительно. | | | УД – А [5-8,38,40-42,88] |
| Рекомбинантные человеческие моноклональные  антитела к ФНО-альфа | Адалимумаб (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 40 мг, 1 раз в 2 недели, длительно. | | | УД – А [5-8,18,38,40,44,46,53,88] |
| Рекомбинантный химерный белок к ФНО-альфа и лимфотоксину | Этанерцепт (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 50 мг, 1 раз в неделю, длительно. | | | УД – А [5-8,19,38,40,54,88] |
| Селективный иммунодепрес-сант Моноклональное антитело к ФНО-альфа | **Цертолизумаба Пэгол \*** (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 200 мг1 раз в 2 недели, длительно. | | | УД - А [5-8,38,40,56,88] |
| Химерное мышино-человеческое моноклональное антитело к ФНО-альфа | Инфликсимаб (препарат второй линии) | | | | Лиофилизат для приготовления раствора в/в 3-10 мг/кг | | | УД – А [5-8,38,40,88] |
| Иммунодепрес-сант, рекомбинантное гуманизирован-ное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 | Тоцилизумаб (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 162 мг/0,9 мл, 1раз в неделю, длительно.  Раствор в/в 4-8 мг/кг, 1раз в месяц, длительно. | | | УД – А [5-8,38,44,55,88] |
| Иммунодепрес-сант, гуманизирован-ное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 | **Сарилумаб\*** (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 150-200 мг 1 раз в недели, длительно. | | | УД – А [5-8,49,88] |
| Иммунодепрес-сант, гуманизирован-ное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 | **Олокизумаб\*** (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 64 мг, 1 раз в месяц, длительно. | | | УД – А [99] |
| Иммунодепрессант Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6. | Левилимаб | | | | Раствор п/к 162 мг один раз в неделю | | | УД А [100-102] |
| Иммунодепрес-сант, рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина 1человеческого | Анакинра (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 100 мг 1 раз в день, длительно. | | | УД – А [5,88] |
| Иммунодепрес-сант, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов | Абатацепт (препарат второй линии) | | | | Раствор в/в 500-1000 мг, 1 раз в месяц, длительно.  Раствор п/к 125 мг в неделю, длительно. | | | УД – А [5-8,38,88] |
| Иммунодепрес-сант, химмерные моноклональные антитела, вызывающие деплецию CD20+ В лимфоцитов | Ритуксимаб (препарат второй линии) | | | | Раствор в/в 1000 мг 2 раза с промежутком 14 дней, повторные курсы через 6 месяцев, длительно. | | | УД – А [5-8,88] |
| **\* - «В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС»** | | | | | | | | |
| **tsDMARD – ингибиторы Янус-киназы** | | | | | | | | |
| Иммунодепрес-сант,  селективный ингибитор Янус-киназ (JAK) | | Тофацитиниб  (препарат второй линии) | | Таблетки внутрь 5-10 мг, 1- 2 раза в сутки, длительно. | | | УД –А[5-8,57,58,61,63,88] | | |
| Иммунодепрес-сант,  селективный и обратимый ингибитор Янус-киназ 1 и 2 (JAK1 и JAK2) | | Барицитиниб  (препарат второй линии) | | Таблетки внутрь 2-4 мг, 1-2 раза в сутки, длительно. | | | УД – А [5-8,59-63,88] | | |
| Иммунодепрес-сант,  селективный и обратимый ингибитор Янус-киназ 1 и 2 (JAK1 и JAK2) | | Упадацитиниб  (препарат второй линии) | | Таблетки внутрь 15 мг, 1 раз в сутки, длительно. | | | УД – А [5-8,37,47,63-65,88] | | |

**NB!** Дополнительное медикаментозное лечение развившихся осложнений проводится соответственно протоколам лечения МЗ РК.

**3.3 Хирургическое лечение:** на амбулаторном этапе нет.

**3.4 Дальнейшее ведение [5]:**

Все больные РА подлежат динамическому наблюдению у ревматолога по месту жительству:

* несоблюдение рекомендаций и самостоятельное прерывание лечения - независимые факторы неблагоприятного прогноза болезни;
* тщательный мониторинг клинико-лабораторной активности РА:
* посещение ревматолога не реже 1 раз в 3 месяца;
* каждые 3 месяца: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, СРБ, фибриноген) на фоне приема БПВП, ГИБП;
* при стабильной ремиссии посещение ревматолога 1 раз в 6 месяцев;

**Ежегодно [5]:**

* оценивать функциональные способности с помощью опросника оценки состояния здоровья (HAQ);
* РФ; АМЦВ;
* исследование липидного профиля (с целью профилактики атеросклероза);
* денситометрия (диагностика остеопороза);
* рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки

бедренной кости);

* рентгенография кистей в прямой проекции;
* оценивать симптомы, указывающие на осложнения, такие как васкулит и заболевания шейного отдела позвоночника, легких, глаз;
* организовывать соответствующие перекрестные направления в рамках междисциплинарной команды;
* оценивать необходимость направления на операцию, если любое из следующего не поддается оптимальному нехирургическому лечению (постоянная боль из-за повреждения суставов; ухудшение функции сустава; прогрессирующая деформация сустава; стойкий локализованный синовит).
* Оценка абсолютного риска перелома в последующие 10 лет.
* Офтальмологический осмотр у пациентов, принимающих ГКХ – через 5 лет от начала приема, далее 1 раз в год (УД – B).
* Оценка риска ССЗ рекомендуется у взрослых пациентов при установлении диагноза РА, не реже одного раза в 5 лет, а также при кардинальных изменениях терапии БПВП (УД- С).
* Пациентам с РА рекомендуется проводить оценку риска ОП/фрагментарного перелома, включая клинические факторы риска, DXA, FRAX и риск падений - один раз в 3 года (УД -С).

**3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе [5,16,94]:**

* достижение постоянной ремиссии или низкой активности РА по DAS 28 – SRP

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Уменьшение DAS 28** | **>1,2** | **0,6-1,2** | **<0,6** |
| **Конечное значение DAS 28** |
| **<3,2** | Хороший эффект | Удовлетворительный эффект | Без эффекта |
| **3,2-5,1** | Удовлетворительный эффект | Удовлетворительный эффект | Без эффекта |
| **>5,1** | Удовлетворительный эффект | Без эффекта | Без эффекта |

* Оценку эффективности терапии пациентам с РА рекомендуется проводить каждые 1 -3 месяца до достижения ремиссии или низкой активности РА, далее каждые 3-6 месяцев [5,16].
* Если через 3 месяца улучшения не наступает или если цель лечения не была достигнута к 6 месяцам, то лечение необходимо скорректировать[5,8].

**Для оценки активности РА также используют следующие уравнения:**

* **Индекс CDAI** (Clinical Disease Activity Index) - Клинический Индекс Активности Болезни[[16]](https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/#921).

**CDAI** = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ,

где**ЧБС** - число болезненных суставов, **ЧПС** - число припухших суставов, **ООАВ** - общая оценка активности врачом по ВАШ (см), **ООЗБ** - общая оценка заболевания больным по ВАШ (см)

**Интерпретация:**

* Ремиссия: ≤ 2,8
* Низкая активность: 2,8-10
* Умеренная активность: 10-22
* Высокая активность: >22

**Оценка эффективности терапии по индексу CDAI:**

* Удовлетворительный эффект - снижение CDAI на 7 баллов
* Хороший эффект - снижение CDAI на 15 баллов

**Индекс SDAI** (Simplified Disease Activity Index) – Упрощенный Индекс Активности Болезни [[16]](https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/#921).

**SDAI** = ЧПC + ЧБC + ООAB + ООЗБ + CPБ,

где **ЧБС** - число болезненных суставов, **ЧПС** - число припухших суставов, **ООАВ** - общая оценка активности врачом по ВАШ (см), **ООЗБ** - общая оценка заболевания больным по ВАШ (см), **СРБ** измеряется в мг/дл.

**Интерпретация:**

* Ремиссия ≤ 3,3
* Низкая активность 3,3-11
* Умеренная активность 11,1-26
* Высокая активность >26

**Оценка эффективности терапии по индексу SDAI:**

* Удовлетворительный эффект - снижение SDAI на 7 баллов
* Хороший эффект - снижение SDAI на 17 баллов

Оценка функционального статуса проводится с помощью индекса HAQ [5]. Индекс представляет собой опросник из 20 вопросов, относящихся к активности в повседневной жизни за последнюю неделю, сгруппированных в 8 шкал по 2–3 вопроса. Ответы кодируются от 0 до 3 баллов: 0 – выполнение пациентом действий в повседневной жизни осуществляется без труда; 1 – с небольшим затруднением; 2 – с большим трудом; 3 – пациент не может выполнить эти действия совсем. При подсчете индекса по каждой шкале выбирается максимальный ответ. Кроме основных шкал, в HAQ имеются дополнительные вопросы, касающиеся использования приспособлений, положительные ответы на которые увеличивают показатель данной шкалы на 1 балл. Дополнительный балл не прибавляется в случае присутствия максимального ответа - 3. Ответ ≪без труда≫, равный 0, при наличии положительного ответа на вопрос об использовании специальных приспособлений или помощи других лиц увеличивает счет шкалы до 2 баллов. Значение HAQ рассчитывают, как среднее арифметическое сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальный показатель HAQ – 0, максимальный – 3. Значение от 0 до 1,0 указывает на минимальные нарушения жизнедеятельности, от 1,1 до 2,0 – на умеренные и от 2,1 до 3,0 – на выраженные.

По динамике индекса HAQ можно судить об эффективности терапии:

* эффект отсутствует ΔHAQ (разница значений индекса) < -0,22 балла;
* умеренное клиническое улучшение - 0,22 ≤ ΔHAQ ≤ -0,36 балла;
* значительный эффект – -0,36 ≤ ΔHAQ ≤ -0,8 балла,
* выраженное клиническое улучшение – при ΔHAQ ≥0,8 балла.

Индекс качества жизни HAQ (русскоязычная версия)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оценка** | **0 - без затруднений** | **1- с некоторыми трудностями** | **2- с большими трудностями** | **3 - не могу выполнить** |
| **Можете ли Вы?** |  | | | |
| **Одевание и уход за собой** |  | | | |
| 1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застегивания пуговиц? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Вымыть голову? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| **Вставание** |  | | | |
| 3. Встать с обычного стула без подлокотников? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| |  | | --- | | 4. Лечь и подняться с кровати? | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| **Прием пищи** |  | | | |
| 5. Разрезать кусок мяса? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Открыть новый пакет молока? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| **Прогулки** |  |  |  |  |
| 8. Гулять по улице по ровной поверхности? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. Подняться вверх на 5 ступенек? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| **Гигиена** |  | | | |
| 10. Полностью вымыться и вытереться | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11. Принять ванну? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. Сесть и встать с унитаза? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| **Достижимый радиус действия** |  | | | |
| 13. Достать и опустить вниз предмет весом около 2 кг (например, пакет муки), находящийся выше уровня Вашей головы? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. Нагнуться, чтобы поднять с пола упавшую одежду? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| **Сила кистей** |  | | | |
| 15. Открыть дверь автомобиля? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. Открывать и закрывать водопроводный кран? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| **Прочие виды деятельности** |  | | | |
| 18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19. Садиться и выходить из машины? | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20. Выполнять работу по дому (например, пылесосить) или в саду, во дворе? | 0 | 1 | 2 | 3 |

Пожалуйста, отметьте, какими приспособлениями Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

* Трость (палка)
* Волкер (специальная опорная рама, обычно с четырьмя точками опоры на землю, дающая опору для Ваших рук)
* Костыли
* Инвалидная коляска
* Специальные приспособления (крючки для застегивания пуговиц, для застёжки - «молния», удлинённый рожок для обуви)
* Специальные или с утолщёнными ручками приспособления
* Специальные или с возвышенным сиденьем стулья
* Другое (укажите)

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно нуждаетесь в посторонней помощи:

* Одевание и уход за собой
* Вставание
* Приём пищи
* Прогулки.

Пожалуйста, отметьте, какими приспособлениями Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

* Приподнятое сиденье для унитаза
* Сиденье для принятия ванны
* Поручни для облегчения залезания/вылезания из ванны
* Захват для снятия крышек ранее распечатанных банок
* Удлиняющие захваты для предметов
* Удлиняющие приспособления в ванной комнате
* Другое (укажите).

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно нуждаетесь в посторонней помощи:

* Гигиена
* Сила костей и открывание предметов
* Достижимый радиус действий
* Прочие виды деятельности вне и по дому.

**4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

**4.1 Показания для плановой госпитализации :**

* подбор или коррекция дозы БПВП;
* решение вопроса о назначении ГИБП;
* высокая степень активности, внесуставными проявления РА;
* развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии; недифференцированный артрит.

**4.2 Показания для экстренной госпитализации:**

* высокая степень активности с выраженным болевым суставным синдромом и выраженными внесуставными проявлениями;
* развитие тяжелой интеркуррентной инфекции у пациента, получающего ГКС и БМАРП терапию;
* Осложнения лекарственной терапии (тяжелые гематологические и геморрагические осложнения, поражение легких, ЖКТ, токсический гепатит)
* Проведение экстренных хирургических вмешательств на суставах, позвоночнике (профильное хирургическое отделение).

**5 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ[5-9,36,88,98]:**

Осуществляется подбор адекватной базисной противовоспалительной терапии.

**5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет**

* 1. **Немедикаментозное лечение:** см. подпункт 3.1
  2. **Медикаментозное лечение:**
* При тяжелой степени РА и с внесуставными проявлениями – БПВП, ГИБП, НПВП, простые анальгетики, ГКС (УД - А).
* При недостаточной эффективности и переносимости перорального МТ - перейти на подкожную форму препарата (УД - B) [7].
* При раннем РА и наличии факторов риска неблагоприятного прогноза, высокой активности заболевания, и резистентности к монотерапии МТ – перейти на комбинированную терапию МТ и другими стандартными БПВП (УД - С) [5,7].
* При недостаточной эффективности монотерапии МТ или комбинированной

терапии МТ и другими БПВП в адекватных дозах в течение ≥ 3-х месяцев – назначаются ГИБП - ингибиторы ФНО-α в сочетании с МТ (УД - А).

* При недостаточной эффективности одного или двух ингибиторов ФНО-α – перейти на ГИБП с другими механизмами действия (ТЦЗ, РТМ, АБЦ) (УД - А)**.**
* При РФ и АЦЦП позитивном РА; при противопоказаниях к ингибиторам ФНО-α – назначают РТМ (УД - В).
* При резистентности к ТЦЗ, РТМ, АБЦ – переходят к любому ранее не применявшемуся БПВП или ГИБП или комбинированной терапии РТМ и ингибиторами ФНО-α.

**Коморбидные состояния при РА: см. подпункт 3.2**

**Рекомендации по ведению пациентов с РА перед оперативным вмешательством [5,7,95-97]:**

* Пациентам с РА в периоперационном периоде **рекомендуется** продолжить лечение **МТ** и **отменить ГИБП** УД – В.

**Перечень основных лекарственных средств:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотера**  **певтическая группа** | **Международ-ное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| **csDMARD - цитостатическая терапия** | | | |
| Антиметаболит | Метотрексат  (препарат первой линии) | Раствор 7,5мг, 10, 12,5, 15, 17,5 и 20мг, п/к 1 раз в неделю, длительно. | УД - А [5-8,12-15,17-19,23,24,29,30,35,88] |
| Иммунодепрес-сант селективный | Лефлуномид  (препарат первой линии) | Таблетки 20 мг внутрь 1 раз в день, длительно. | УД - А [5-8,20,88] |
| Сульфанил-амиды | Сульфасалазин  (препарат первой линии) | Таблетки внутрь 500-2000 мг, по 2-4 таблетки в сутки, длительно. | УД - А [5-8,15,88] |
| 4-Аминохино-линовые препараты | Гидроксихлорохин  (препарат первой линии) | Таблетки 200-400 мг внутрь, 1-2 таблетки в день, длительно. | УД - А [5-8,88] |
| **Витамины** | | | |
| Витамин В9 | Фолиевая кислота | Таблетка внутрь 1 мг, 10-15 мг в неделю, длительно курсами; с целью нежелательных реакций МТ и СС. | УД - А [5,7,88] |
| **Глюкокортикостероидная терапия** | | | |
| Синтетический глюкокорти-костероидный гормональный препарат | Метилпреднизо  лон (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 4-16 мг 1-2 раза в сутки, курсами.  Раствор в/в 250-500-1000 мг, 1 раз в сутки, 3-5 дней. | УД – А [5-8,21,22,24-32,35,88] |
| Синтетический глюкокорти-костероидный гормональный препарат | Преднизолон (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки  внутрь 5-15 мг 1-2 раза в сутки, курсами.  Раствор в/в 30 мг 1-2 раза в сутки, 3-5 дней. | УД - А [5-8,21,22,24-32,35,88] |
| **Нестероидные противовоспалительные препараты** | | | |
| Производное фенилуксусной кислоты | Диклофенак (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 50-200 мг, 1-2 раз в сутки, курсами.  Раствор в/м 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней. | УД – B [5-8,35,98] |
| Группа оксикамов, селективный ингибитор  ЦОГ-2 | Мелоксикам (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 7,5-15 мг, 1-2 раз в сутки, курсами.  Раствор в/м 7,5 мг, 1раз в сутки, 5 дней. | УД – B [5-8,33,35,98] |
| Производное фенилуксусной кислоты | Ацеклофенак (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 100 мг, 1 раз в сутки, курсами. | УД – B [5-8,35,98] |
| Коксибы,  селективный ингибитор  ЦОГ-2 | Эторикоксиб (совместно с csDMARD,(совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь по 60-120 мг, 1-2 раза в сутки, курсами. | УД – B[5-8,33,35,98] |
| Коксибы,  селективный ингибитор  ЦОГ-2 | Целекоксиб (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Капсулы, внутрь по 100 мг, 1 раз в сутки, курсами. | УД – B [5-8,33,35,98] |
| Производное пропионовой кислоты | Кетопрофен (совместно с csDMARD, (совместно с csDMARD, короткие курсы , симптоматическая терапия) | Таблетки внутрь 50-150 мг, 1-2 раза в сутки, курсами.  Раствор 50 мг, 1 раз в сутки, 5 дней. | УД – B [5-8,35,98] |
| **Препараты кальция и витамина D** | | | |
| Комбинирован-ный препарат кальция и витамина D | Кальция карбонат 2500 мг (эквивалентно элементарному кальцию 1000 мг), холекальци-ферол 22 мкг (800 МЕ витамина Д3) | Таблетка внутрь , 1 раз в сутки, на все время проведения глюкокортикоидной терапии, и ГИБТ. | УД - А [9,70,71] |
| Витамин D | Колекальциферол | Капли 2000 МЕ, 4 капли в сутки, на все время проведения глюкокортикоидной терапии, и ГИБТ. | УД - А [9,66-71] |
| **Противоязвенные препараты** | | | |
| Ингибиторы протонной помпы | Омепразол | Капсулы (в т.ч. кишечнорастворимые, с пролонгированным высвобождением, гастрокапсулы) 10 мг, 20 мг и 40 мг внутрь; по 20 мг 2 раза в сутки, во время приема ГК и НПВП. | УД – А [5,73] |
| Ингибиторы протонной помпы | Пантопразол | Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. кишечнорастворимой);  с отложенным высвобождением 20мг и 40 мг; по 20 мг 2раза в сутки; во время приема ГК и НПВП. | УД – А [5,73] |
| Ингибиторы Н2-гистаминовых блокаторов | Фамотидин | Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) внутрь 20 мг и 40 мг; во время приема ГК и НПВП. | УД – А [5,73] |

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотера-певтическая группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | | **Способ применения** | | | **Уровень доказательности** | | |
| **bDMARD - генно-инженерные-биологические препараты** | | | | | | | | |
| Рекомбинантные человеческие моноклональные  антитела к  ФНО-альфа | Голимумаб  (препарат второй линии) | | | | Раствор шприц ручка п/к 50 мг, 1-2 раз в месяц, длительно. | | | УД – А [5-8,38,40-42,88] |
| Рекомбинантные человеческие моноклональные  антитела к ФНО-альфа | Адалимумаб (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 40 мг, 1 раз в 2 недели, длительно. | | | УД – А [5-8,18,38,40,44,46,53,88] |
| Рекомбинантный химерный белок к ФНО-альфа и лимфотоксину | Этанерцепт (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 50 мг, 1 раз в неделю, длительно. | | | УД – А [5-8,19,38,40,54,88] |
| Селективный иммунодепрес-сант Моноклональное антитело к ФНО-альфа | **Цертолизумаба Пэгол \*** (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 200 мг1 раз в 2 недели, длительно. | | | УД - А [5-8,38,40,56,88] |
| Химерное мышино-человеческое моноклональное антитело к ФНО-альфа | Инфликсимаб (препарат второй линии) | | | | Лиофилизат для приготовления раствора в/в 3-10 мг/кг | | | УД – А [5-8,38,40,88] |
| Иммунодепрес-сант, рекомбинантное гуманизирован-ное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 | Тоцилизумаб (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 162 мг/0,9 мл, 1раз в неделю, длительно.  Раствор в/в 4-8 мг/кг, 1раз в месяц, длительно. | | | УД – А [5-8,38,44,55,88] |
| Иммунодепрес-сант, гуманизирован-ное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 | **Сарилумаб\*** (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 150-200 мг 1 раз в недели, длительно. | | | УД – А [5-8,49,88] |
| Иммунодепрес-сант, гуманизирован-ное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 | **Олокизумаб\*** (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 64 мг, 1 раз в месяц, длительно. | | | УД – А [99] |
| Иммунодепрессант Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6. | Левилимаб | | | | Раствор п/к 162 мг один раз в неделю | | | УД А [100-102] |
| Иммунодепрес-сант, рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина 1человеческого | Анакинра (препарат второй линии) | | | | Раствор п/к 100 мг 1 раз в день, длительно. | | | УД – А [5,88] |
| Иммунодепрес-сант, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов | Абатацепт (препарат второй линии) | | | | Раствор в/в 500-1000 мг, 1 раз в месяц, длительно.  Раствор п/к 125 мг в неделю, длительно. | | | УД – А [5-8,38,88] |
| Иммунодепрес-сант, химмерные моноклональные антитела, вызывающие деплецию CD20+ В лимфоцитов | Ритуксимаб (препарат второй линии) | | | | Раствор в/в 1000 мг 2 раза с промежутком 14 дней, повторные курсы через 6 месяцев, длительно. | | | УД – А [5-8,88] |
| **\* - «В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС»** | | | | | | | | |
| **tsDMARD – ингибиторы Янус-киназы** | | | | | | | | |
| Иммунодепрес-сант,  селективный ингибитор Янус-киназ (JAK) | | Тофацитиниб  (препарат второй линии) | | Таблетки внутрь 5-10 мг, 1- 2 раза в сутки, длительно. | | | УД –А[5-8,57,58,61,63,88] | | |
| Иммунодепрес-сант,  селективный и обратимый ингибитор Янус-киназ 1 и 2 (JAK1 и JAK2) | | Барицитиниб  (препарат второй линии) | | Таблетки внутрь 2-4 мг, 1-2 раза в сутки, длительно. | | | УД – А [5-8,59-63,88] | | |
| Иммунодепрес-сант,  селективный и обратимый ингибитор Янус-киназ 1 и 2 (JAK1 и JAK2) | | Упадацитиниб  (препарат второй линии) | | Таблетки внутрь 15 мг, 1 раз в сутки, длительно. | | | УД – А [5-8,37,47,63-65,88] | | |

**NB!** Дополнительное медикаментозное лечение развившихся осложнений проводится соответственно протоколам лечения МЗ РК.

Подбор, определение показаний и противопоказаний для ГИБП и первое инфузионное введение ГИБП проводится исключительно **в специализированных ревматологических стационарах,** персонал которых обладает навыками проведения ГИБТ, имеющих необходимое оборудование и лекарственные препараты для оказания реанимационной помощи пациентам в случае развития внештатных ситуаций.

Последующие инфузионные введения должны проводиться исключительно **в кабинетах антицитокиновой** (биологической) **терапии**, а при их отсутствии – в палате (отделении) дневного стационара при ревматологическом отделении (стационаре), а также в стационар замещающих учреждениях при наличии палаты интенсивной терапии / отделения реанимации и интенсивной терапии.

Препараты, вводимые **шприц-ручкой (смартджектом)** предполагают **самостоятельное** введение пациентом, желательно под контролем лечащего врача.

**5.4 Хирургическое лечение [5,95-97]:**

протезирование суставов;

синовэктомия;

артродез.

**Показания к протезированию (коленных, тазобедренных) суставов:**

наличие выраженных структурных изменений, сопровождающихся стойкой болью и значительным ограничением движений в суставе (УД - В).

**Показания к проведению артродеза суставов**:

* частичная или полная потеря двигательной функции;
* угрожающий или совершившийся разрыв сухожилий сгибающих пальцы, неподлежащие восстановлению;
* атлантоосевой подвывих, сопровождающийся неврологической симптоматикой;
* тяжёлые анкилозы или дислокации нижней челюсти;
* косолапость;
* наличие бурситов, нарушающих работоспособность больного, а также ревматоидных узелков, имеющих тенденцию к изъязвлению;

**Показания к проведению синовэктомии:**

* резистентные к лекарственной терапии синовиты;
* сдавление нерва вследствие синовита;

**Противопоказания к операции:**

* гнойники на коже;
* свежий инфаркт миокарда (менее 3 месяцев);
* ОНМК (менее 3 месяцев);
* терминальные стадии сердечной, почечной и печеночной недостаточности.
  1. **Дальнейшее ведение:** см.подпункт 3.4

**6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:** см. подпункт 3.5

**7 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1) Туртаева Айгуль Елубаевна – кандидат медицинских наук, и.о. профессора кафедры «Терапии» АО «Южно-Казахстанской медицинской академии», ревматолог высшей категории.

2) Габдулина Гульжан Хамзенична – кандидат медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики №1 «Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова», ревматолог высшей категории.

3)Ахметова Жаркынай Сметовна – и.о. заместитель директора по медицинской части ГКП на ПХВ «Городского ревматологического центра» г.Алматы, ревматолог высшей категории

4) Ералиева Бибихан Абдалиевна - кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

**7.2 Конфликта интересов:** нет.

**7.3 Рецензенты:** Абишева Сауле Тлеубаевна – доктор медицинских наук, ревматолог, профессор, заведующая кафедрой «Семейная медицина № 1» НАО «Медицинский университет Астана».

**7.4 Условия пересмотра:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

* 1. **Список использованной литературы:**

|  |
| --- |
| 1)Насонов Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464 с.  2)McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2018; 17(11): 1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001.  3)Smolen JS, Aletaha D, Mclnnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016; 22; 388(10055): 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.  4)[Emily A Littlejohn](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Littlejohn+EA&cauthor_id=29759122), [Seetha U Monrad](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Monrad+SU&cauthor_id=29759122) Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Review Prim Care. 2018 Jun;45(2):237-255. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.010.  5)NICE guideline. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management. - 11 Julay, 2018.  6)Howard R Smith, MD. Rheumatoid arthritis. Treatment & Management. Guidelines. Medscape. Updated: Jan 31, 2022.  7)ACR 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Vol. 73, No. 7, July 2021, pp 924–939.  8)Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023;82:3–18.  9)ACR 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.  10)Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. Arthritis Res Ther 2017; 19:68.  11)Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis—definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. RMD Open 2019;5:e000870.  12)Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Ann Rheum Dis 2010.  13)Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014;73:1549–51.  14)Curtis JR, Palmer JL, Reed GW, Greenberg J, Pappas DA, Harrold LR, et al. Real-world outcomes associated with triple therapy versus tumor necrosis factor inhibitor/methotrexate therapy. Arthritis Care Res (Hoboken) doi: http://onlin elibr ary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24253/ abstract. E-pubahead of print.  15)Erhardt DP, Cannon GW, Teng CC, Mikuls TR, Curtis JR, Sauer BC. Low persistence rates in patients with rheumatoid arthritis treated with triple therapy and adverse drug events associated with sulfasalazine. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71:1326–35.  16)Fausto Salaffi, Alessandro Ciapetti. Clinical disease activity assessments in rheumatoid arthritis. 10.2217/IJR.13.24 © 2013 Future Medicine Ltd Int. J. Clin. Rheumatol. (2013) 8(3), 347–360.  17)Hazlewood GS, Bamabe C, Tomilison G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. BMJ 2016; 353: i1777. Doi: 10.1136/bmj.i1777.  18)Detert J, Bastian H, Listing J, Weiss A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. Ann Rheum Dis 2013;72:844–50.  19)Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. Ann Rheum Dis 2014;73:1027–36.  20)Golicki D, Newada M, Lis J. et all. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(1-2): 22-32. doi: 10.20452/pamw.1131.  21)Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014;66:264–72.  22) Bijlsma JW, Buttgereit F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies. Rheumatology (Oxford) 2016;55 Suppl 2:ii3–5.  23) Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. Ann Rheum Dis 2015; 74: 27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489.  24) De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1331-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788.  25) Palmowski Y, Buttgereit T, Dejaco C, Bijlsma JW, Matteson EL, Voshaar M, Boers M, Buttgereit F. The "official view" on glucocorticoids in rheumatoid arthritis. A systematic review of international guidelines and consensus statements. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Dec 28. doi: 10.1002/acr.23185.  26) Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptable low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: view points from an EULAR task force. Ann Rheum Dis 2016; 75: 952-957. Doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916.  27) Gaujoux-Viala С, Mitrovic S, Bametche Т et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2014; 73: 218. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5481.  28)Verschueren P, Westhovens R. The use of glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018; 57(8): 1316-1317. Doi: 10.1093/rheumatology.  29)Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. Ann Rheum Dis 2017; 76: 511-520. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209212  30)Safy M, Jacobs J, IJff ND, et al. Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 mg prednisone daily: follow-up after the second Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1432-1435. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210647.  31)Charlotte Hua, Frank Buttgereit, Bernard Combe. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. Rheumatic & Musculoskeletal Diseases. Volum 6, Issue 1. 10.1136/rmdopen-2017-000536 on 7 January 2020.  32) [Soo-Kyung Cho](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cho%20SK%5BAuthor%5D) and [Yoon-Kyoung Sung](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sung%20YK%5BAuthor%5D). Update on Glucocorticoid Induced Osteoporosis. [Endocrinol Metab (Seoul).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8258322/)2021 Jun; 36(3): 536–543. Published online 2021 Jun 1.doi:[10.3803/EnM.2021.1021](https://doi.org/10.3803%2FEnM.2021.1021)  33) [Leslie J Crofford](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Crofford%20LJ%5BAuthor%5D). 1 Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. [Arthritis Res Ther.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891482/) 2013; 15(Suppl 3): S2. Published online 2013 Jul 24. doi: [10.1186/ar4174](https://doi.org/10.1186%2Far4174).  34) [Samuel L Whittle](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003113.pub3/information#CD003113-cr-0002), [Bethan L Richards](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003113.pub3/information#CD003113-cr-0003), [Elaine Husni](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003113.pub3/information#CD003113-cr-0004). [Rachelle Buchbinder](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003113.pub3/information#CD003113-cr-0005). Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews](https://www.cochranelibrary.com/). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003113.pub3>.  35) Roubille C, Richer V, et all. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015 Mar; 74(3): 480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.  36) Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, McInnes IB, Bijlsma JWJ, Burmester GR, de Wit M, Falzon L, Landewé R. [Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033937/) Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):744-759. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216656. Epub 2020 Feb 7.  37) Burmester GR, Kremer JM, Van den Boch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10139):2503-2512.doi:1016/s0140-6736(18)31115-2.  38) Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, Hernandez-Alava M, Paisley S, Dickinson K, Scott D, Young A, Wailoo A. [Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumabpegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27140438/)Health Technol Assess. 2016 Apr; 20(35):1-610. doi: 10.3310/hta20350.  39) Brode SK, Jamieson FB, Ng R, Campitelli MA, Kwong JC, Paterson JM, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumaticmedications. Thorax 2015;70:677–82.  40) Radner H, Aletaha D. [Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651945/)Wien Med Wochenschr. 2015 Jan;165(1-2):3-9. doi: 10.1007/s10354-015-0344-y. Epub 2015 Feb 5.  41) Tanaka Y, Senoo A, Fujii H, Baker D. [Evaluation of golimumab for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811250/)Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(3):319-26. doi: 10.1517/17425255.2016.1146682. Epub 2016 Feb 15.  42) Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU; [Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560810/)GO-AFTER study investigators.Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):210-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.  43) Клинический протокол «Остеопороз» Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «29» сентября 2016 года Протокол № 12.  44) Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; [Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23515142/)ADACTA Study Investigators.Lancet. 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.  45)[Zhao S, Chadwick L, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30094742/)Curr Rheumatol Rep. 2018 Aug 9;20(10):57. doi: 10.1007/s11926-018-0769-6.  46) Voulgari PV, Drosos AA. [Adalimumab for rheumatoid arthritis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223742/)Expert Opin Biol Ther. 2006 Dec;6(12):1349-60. doi: 10.1517/14712598.6.12.1349.  47) Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, Durez P, Ostor A, Li Y, Song IH. [Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31362993/)Ann Rheum Dis. 2019 Nov;78(11):1454-1462. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215764. Epub 2019 Jul 30.  48) [André Silva Franco](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Franco%20AS%5BAuthor%5D), [Leandro Ryuchi Iuamoto](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Iuamoto%20LR%5BAuthor%5D), and [Rosa Maria Rodrigues Pereira](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pereira%20RM%5BAuthor%5D). Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. [Clinics (Sao Paulo).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5463249/) 2017 Jun; 72(6): 386–390.  49) Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, van Hoogstraten H, Bauer D, Ignacio Vargas J, Lee EB. [Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856432/)Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310. Epub 2016 Nov 17.  50) Bansback N, Phibbs CS, Sun H, O’Dell JR, Brophy M, Keystone EC, et al. Triple therapy versus biologic therapy for active rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2017; 167:8–16.  51) Moreland LW, O’Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St.Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum 2012;64:2824–35.  52) O’Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 2013;369:307–18.  53) [Giuseppe Murdaca](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Murdaca%20G%5BAuthor%5D), [Francesca Spanò](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Span%C3%B2%20F%5BAuthor%5D), and [Francesco Puppo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Puppo%20F%5BAuthor%5D). Long-term treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab. Open Access Rheumatology: Research and Reviwes. 2013; 5: 43–49.  54) [Eugen Feist](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Eugen-Feist), [Xenofon Baraliakos](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Xenofon-Baraliakos), [Frank Behrens](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Frank-Behrens), [Diamant Thaçi](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Diamant-Tha_i), [Thilo Klopsch](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Thilo-Klopsch), [Anja Plenske](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Anja-Plenske), [Lisa K. Blindzellner](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Lisa_K_-Blindzellner), [Pascal Klaus](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Pascal-Klaus), [Thomas Meng](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Thomas-Meng) &[Peter-Andreas Löschmann](https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00418-5#auth-Peter_Andreas-L_schmann). Original research. Effectiveness of Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Real-World Data from the German Non-interventional Study ADEQUATE with Focus on Treat-to-Target and Patient-Reported Outcomes. Rheumatol Ther (2022) 9:621–635.  55) Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2016;75:1081–91.  56) Emery P, Bingham CO, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. Ann Rheum Dis 2017;76:96–104.  57) Pfizer. Pfizer shares co-primary endpoint results from post-marketing required safety study of Xeljanz (Tofacitinib) in subjects with rheumatoid arthritis (RA). URL: https://inves tors.pfizer.com/inves tor-news/press-release-details/2021/Pfizer-Shares-Co-Primary-Endpoint-Results-from-Post-Marketing-Required-Safety-Study-of-XELJANZ-tofacitinib-in-Subjects-with-Rheumatoid-Arthritis-RA/default.aspx.  58) US Food and Drug Administration. Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib):drug safety communication—initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine. URL: https://www.fda.gov/safet y/medic al-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinib-drug-safety-communication-initial-safety-trial-results-find-increased? utm\_mediu m=email &utm\_sourc e=govde livery.  59) Urits I, Israel J, Hakobyan H, Yusin G, Lassiter G, Fackler N, Berger AA, Kassem H, Kaye A, Viswanath O. [Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456084/) Reumatologia. 2020; 58(6):407-415. doi: 10.5114/reum.2020.102006. Epub 2020 Dec 23.  60) Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, de Bono S, Tanaka Y.N [Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199814/)Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.  61) Ho Lee Y, Gyu Song G.J [Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, padacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495356/)Clin Pharm Ther. 2020 Aug;45(4):674-681. doi: 10.1111/jcpt.13142. Epub 2020 Jun 3  62) Assadiasl S, Fatahi Y, Mosharmovahed B, Mohebbi B, NicknamMH.J [Baricitinib: From Rheumatoid Arthritis to COVID-19.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33870531/)Clin Pharmacol. 2021 Oct;61(10):1274-1285. doi: 10.1002/jcph.1874. Epub 2021 Jun 12.  63) Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, Luo F, Vassallo R. [Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499126/)Mayo Clin Proc. 2020 Jul;95(7):1404-1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039. Epub 2020 Jun 1.  64) Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Lancet. 2018; 391(10139):2513-2524.doi:10.1016/s0140-6736(18)31116-4.  65) Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed ME, Chen S, et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter, multi-country, randomized, double-blind, active comparator–controlled trial. Arthritis Rheumatol 2020;72:1607–20.  66) Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;95(6):1357-1364. [https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070.](https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070)  67) Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018;64(14):8-14. PMID:[30511630.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30511630" \t "blank)  68) Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: a systematic review. Endocr Pract. 2014;20(4):341-351. [https://doi.org/10.4158/EP13265.RA.](https://doi.org/10.4158/EP13265.RA)  69) Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, Piacentini G, Pietrobelli A. Vitamin D daily versus monthly administration: bone turnover and adipose tissue influences. Nutrients. 2018;10(12):1934. [https://doi.org/10.3390/nu10121934.](https://doi.org/10.3390/nu10121934)  70) Institute of Medicine of the National Academies, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academy Press; 2011.  71) Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older; a meta-analysis. Lancet. 2007;370(9588):657-666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61342-7.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61342-7)  72) [Jacoline J van den Driest](javascript:;), [Sita M A Bierma-Zeinstra](javascript:;), [Patrick J E Bindels](javascript:;), [Dieuwke Schiphof](javascript:;). Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. Family Practice, Volume 34, Issue 2, 1 April 2017, Pages 138–146, <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw134>.  73) Клинический протокол «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки» Министерства здравоохранения Республики Казахстанот «29» июня 2017 года Протокол № 24.  74) Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2016;10: CD001347.  75) Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau C-S, Reginster J-Y, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9671):1253-1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6)  76) Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab vs risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty four-month randomized, double-blind, double-dummy trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(7):1174-1184. [https://doi.org/10.1002/art.40874.](https://doi.org/10.1002/art.40874)  77) Liu C-L, Lee H-C, Chen C-C, Cho D-Y. Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis. Clin Invest Med. 2017;40(3):E146-E157. [https://doi.org/10.25011/cim.v40i3.28394.](https://doi.org/10.25011/cim.v40i3.28394)  78) Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body J-J, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10117):230-240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2)  79) Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure. Rheumatology 2012; 51: 499-512.  80) Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study. Ann Intern Med 1997;127:356–64.  81) Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003;107:3133–40.  82) Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004;109:1594–602.  83) American Association for the Study of Liver Diseases. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Clin Liver Dis (Hoboken) 2018;11:81.  84) Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic versus nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. ACR Open Rheumatol 2019;1:424–32.  85) Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum 2014; 43:613–26.  86) Hunt N, Talabi MB. Family Planning and Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2019; 21(5): 16. doi: 10.1007/s11926-019-0816.  87) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2016; 55: 1698-702. doi: 10.1093/rheumatology/kev405.  88)Mark D. Russell , Mrinalini Dey , Julia Flint. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology, 2022, 00, 1–41.  89) Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2016 Mar 23; 8: 23-36. doi: 10.2147/OARRR.S85340.  90) Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67:1560–99.  91) Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, et al.; SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev. 2015; 14(6): 503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.  92) Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016; 75(6): 1133-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207319.  93) Winthrop KL, Iseman M. Bedfellows: Mycobacteria and rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 524-531. doi: 10.1038/nrrheum.2013.82.  94) Scott IC, Ibrahim F, Panayi G, Cope AP, Garrood T, Vincent A, et al. The frequency of remission and low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, and their ability to identify people with low disability and normal quality of life. Semin Arthritis Rheum 2019; 49:20–6.  95) Yeoh D, Tourret L. Total wrist arthroplasty: a systematic review of the evidence from the last 5 years. J Hand Surg Eur Vol. 2015 Jun; 40(5): 458-68. doi: 10.1177/1753193414539796.  96) Ryu J, Saito S, Honda T. et all. [Comparison between the arthroscopic and open synovectomies for rheumatoid knee - a retrospective and random study on the results of the two methods]. Ryumachi. 1995 Dec; 35(6): 880-8.  97) Tanaka N, Sakahashi H, Hirose K. et all. Arthroscopic and open synovectomy of the elbow in rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg Am. 2006 Mar; 88(3): 521-5. doi: 10.2106/JBJS.E.00472.  98) [Karen Schreiber](javascript:;), [Margreta Frishman](javascript:;), [Mark D Russell](javascript:;), [Mrinalini Dey](javascript:;), [Julia Flint](javascript:;), [Alexander Allen](javascript:;), [Amy Crossley](javascript:;), [Mary Gayed](javascript:;), [Kenneth Hodson](javascript:;), [Munther Khamashta](javascript:;). British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: comorbidity medications used in rheumatology practice. Rheumatology,keac552, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac552>, 2022.  99) Eugen Feist, Saeed Fatenejad, Sergey Grishin, Elena Korneva, Michael E Luggen, Evgeniy Nasonov, Mikhail Samsonov, Josef S Smolen, Roy M Fleischmann. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Ann Rheum Dis: first published as 10.1136/ard-2022-222630 on 15 September 2022.  100) Mazurov V, Korolev M, Pristrom A, Kundzer A, Soroka N, Kastanayan A, et al. POS0649 Efficacy and safety of Levilimab in combination with Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 1-year results of phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2022.  101) Mazurov V, Zotkin E, Ilivanova E, Kropotina T, Plaksina T, Nesmeyanova O, et al. FRI0114 Efficacy of Levilimab, novel monoclonal anti-IL-6 receptor antibody, in combination with Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 1- year results of phase 2 AURORA study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020.  102) Mazurov V, Korolev M, Kundzer A, Soroka N, Kastanayan A, Povarova T, et al. POS0624 Efficacy and safety of Levilimab in combination with Methotrexate in subjects with active rheumatoid arthritis: phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021. |