

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	5
Показания для госпитализации	15
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	16
Диагностика и лечение на стационарном уровне	16
Медицинская реабилитация	21
Паллиативная помощь	21
Сокращения, используемые в протоколе	21
Список разработчиков протокола	22
Конфликт интересов	22
Список рецензентов	22
Список использованной литературы	23
Приложение	24

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:[1]

Код	МКБ-10	Код	МКБ-9
M05.	Ревматоидный артрит	714	Ревматоидный артрит
M05.0	Синдром Фелти.	714.3	Ювенильный артрит
M05.1 M05.2. M05.3. M05.8. M05.9.	Ревматоидная болезнь лёгких Ревматоидный васкулит Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем. Другие серопозитивные ревматоидные артриты Серопозитивный ревматоидный артрит неуточнённый	-	-
M06 M06.0. M06.1. M06.2. M06.3. M06.4. M06.8. M06.9	Другие ревматоидные артриты Серонегативный ревматоидный артрит Болезнь Стилла у взрослых Ревматоидный бурсит. Ревматоидный узелок Воспалительная полиартропатия Другие неуточнённые ревматоидные артриты Ревматоидный артрит неуточнённый	-	-
M13.0	Недифференцированный артрит	-	-

3. Дата разработки протокола: 2016 год (пересмотренный с 2013 года).

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, ревматологи.

5. Категория пациентов: взрослые.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	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.

7. Определение [1-4]: Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов .

8. Классификация [1-3,5,7]:

Клинические варианты НА:

- олигоартрит крупных суставов;
- асимметричный артрит суставов кистей;
- серонегативный олигоартрит суставов кистей;
- мигрирующий нестойкий полиартрит.

Рабочая классификация ревматоидного артрита:

Основной диагноз:

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8);
- Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0);
- Особые клинические формы ревматоидного артрита;
- синдром Фелти (M05.0);
- болезнь Стилла у взрослых (M06.1).
- Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9).

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).

Инструментальная исследование:

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

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):

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.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-10]:

1) Диагностические критерии:

Жалобы:

- боль, отечность, утренняя скованность преимущественно в мелких суставах кистей;
- затруднение сжатия кисти в кулак и боль у основания пальцев стоп при ходьбе;
- быстрая утомляемость;
- общее недомогание;
- потеря в весе;
- повышение температуры;
- улучшение состояния при приеме НПВП.

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 (длительность зависит от выраженности синовита).
- Ревматоидные узелки (редко, проявление системности заболевания). 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 «бутоны» (сгибание в

проксимальных межфаланговых суставах) или «шеи лебедя» (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах); деформация кисти по типу «лорнетки».

- **Коленные суставы:** сгибательная и вальгусная деформация, киста Бейкера.
- **Стопы:** подвывихи головок плюснефаланговых суставов, тиббиальная девиация, деформация большого пальца.
- **Шейный отдел позвоночника:** подвывихи в области атлantoаксиального 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. 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:

- ОАК;
- Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, общий белок и фракции, глюкоза, креатинин, холестерин):
- СРБ;
- РФ;
- АЦЦП.

Инструментальные исследования:

- Рентгенологическое исследование суставов;
- Ультразвуковое исследование суставов;
- МРТ кистей;
- ЭКГ;
- Эхокардиография;

- Рентгенография легких в двух проекциях.

Для ранней диагностики ревматоидного артрита и направления на консультацию к врачу-ревматологу необходимо наличие следующих критериев:

- определяемая при осмотре припухлость хотя бы одного периферического сустава;
- положительный симптом «сжатия» кистей и/или стоп;
- утренняя скованность длительностью 30 минут и более.

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

Таблица 1. Классификационные критерии:

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

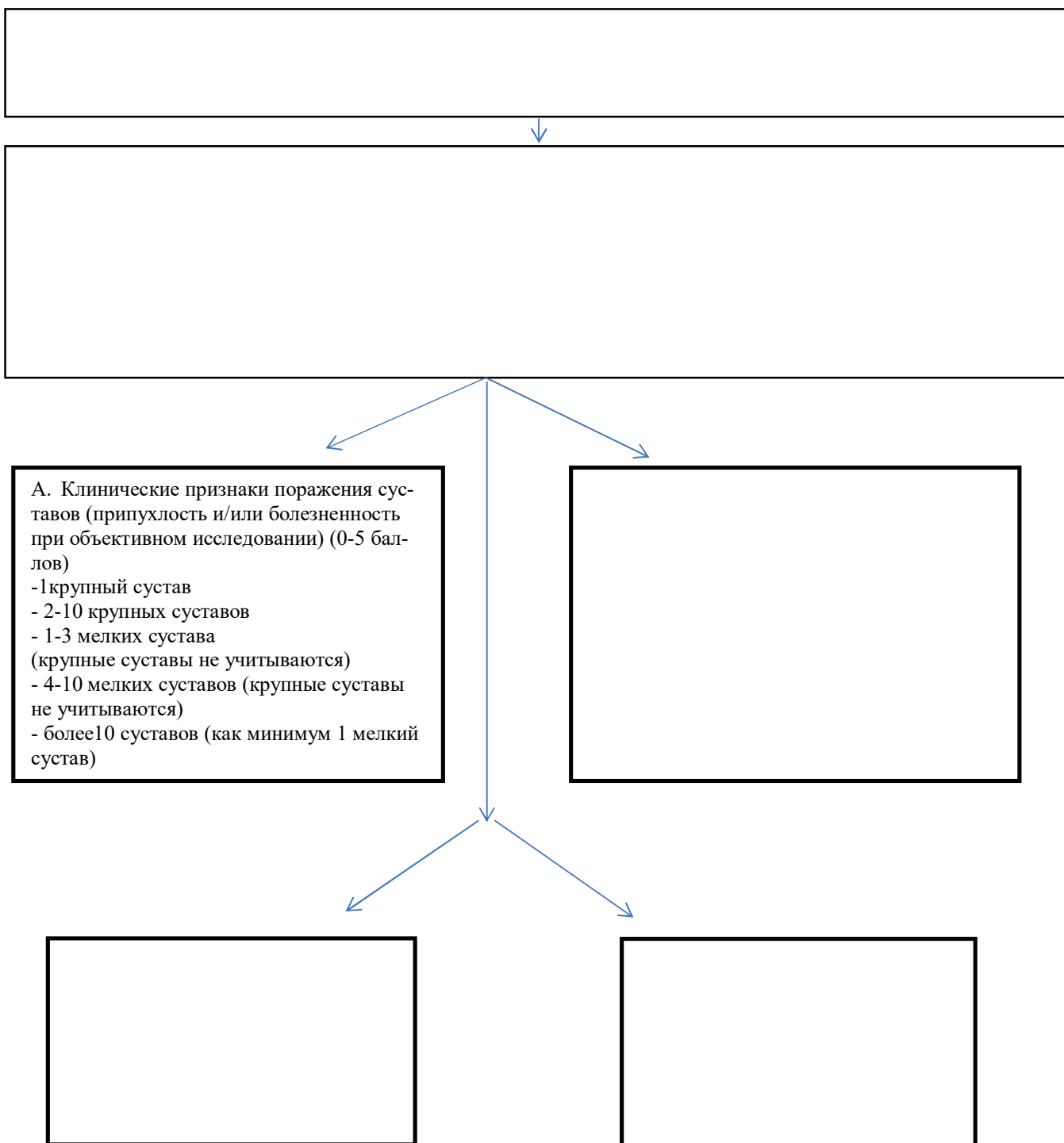
Согласно этим критериям, выделяют 4 категории суставов (таблица 2)

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, лучезапястное суставы
Другие суставы: суставы, которые могут быть поражены при РА, но не вклю-

чены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудинно-ключичный и др.)

2) Диагностический алгоритм: (схема)



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-7]:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Остеоартроз	Незначительная припухлость мягких тканей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов.	ОАК, АЦЦП, рентген суставов	Отсутствие выраженной утренней скованности, боли в суставах механического и стартового характера, отрицательный АЦЦП, РФ. На рентгенограмме кистей картина остеосклероза, остеофитоза.
Системная красная волчанка.	Суставной синдром: артрит мелких суставов кистей.	ОАК, Ревматоидный фактор, АЦЦП, АНФ, АНА рентген суставов.	Артрит неэрозивный Высокие титры АНФ, АНА. Имеются системное поражение внутренних органов и выраженный конституциональный синдром.
Подагра	При хронической форме может быть симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп, субкортикальные эрозии на рентгенограммах.	ОАК, ОАМ, Ревматоидный фактор, АЦЦП, Мочевая кислота, рентген суставов, пункция суставов	Отсутствует РФ и АЦЦП, часто наблюдается гиперурикемия, наличие тофусов
Спондилоартриты (Псориатический артрит, Анкилозирующий спондилит, реактивный артрит).	Асимметричный моноартрит, олигоартрит, иногда симметричный полиартрит,	ОАК, ОАМ, Ревматоидный фактор, АЦЦП, HLA-B27, тесты на хламидии, рентген суставов	Мутилирующий артрит, «сосискообразный» артрит (дактилит), поражения осевого скелета, часты энтезиты. Частое поражение дистальных межфаланговых суставов, осевое поражение, веретенообразная припухлость пальцев. Отсутствует РФ и АЦЦП; одно-или двухсторонний сакроилеит. Частая серопозитивность по HLA-B27.
Системная склеродермия		ОАК, Иммунологические тесты	Феномен Рейно и уплотнение кожи, поражение пищевода, легких; редко может выявляться артрит, обычно артралгии; ограничение объема движений, связанное с прикреплением кожи к подлежащей фасции. Нет эрозивного артрита.

Ревматическая полимиалгия	Суставной синдром	ОАК, РФ, АЦЦП, рентгенография суставов	Диффузная боль и утренняя скованность в осевых суставах и проксимальных группах мышц. Выраженный ответ на глюкокортикоидную терапию. Выраженное повышение СОЭ; редко возникает в возрасте моложе 50 лет
Вирусные артриты	Характерна утренняя скованность с симметричным поражением суставов кистей и лучезапястных суставов, может выявляться РФ	ОАК, ОАМ, Ревматоидный фактор, рентген суставов	Может выявляться вирусная экзантема. В большинстве случаев спонтанно проходит в течение 4-6 нед.
Фибромиалгия	Распространённая мышечно-скелетная боль и скованность, парестезии, непродуктивный сон, усталость	ОАК, ОАМ, Ревматоидный фактор, рентген суставов	Множественные симметричные «триггерные» точки (для диагноза достаточно наличие 11 из 18); лабораторные исследования и исследование суставов - без патологии (нет артрита)

4) Тактика лечения [1-10]:

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

– Немедикаментозное лечение:

- Избегать факторов, которые потенциально могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.);
- Отказ от курения и приёма алкоголя;
- 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);
- Поддержание идеальной массы тела;
- Сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи потенциально подавляет воспаление, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений;
- Обучение пациентов (изменение стереотипа двигательной активности и др.);
- Лечебная физкультура (1 -2 раза в неделю);
- Физиотерапия: тепловые или холодовые процедуры, ультразвук, игло-рефлексотерапия, лазеротерапия;

- Ортопедическое пособие (профилактика и коррекция типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника, ортезы, стельки, ортопедическая обувь);
- Санаторно-курортное лечение показано только больным в стадии ремиссии;
- На протяжении болезни необходимы активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.

– **Медикаментозное лечение:**

Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента

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

Основные принципы стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat To Target, T2T):

- Лечение должно быть персонифицированным;
- Лечение БПВП, в первую очередь МТ, должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 1-6 месяцев от начала болезни («окно возможности»);
- 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;
- В случае недостаточной эффективности стандартной терапии базисными препаратами показано рациональное назначение ГИБП.

Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологические группы	Способ введения и ед.измерения (таблетки, ампулы, капсула)	Разовая доза	Кратность применения (кол-во раз в день)**	Длительность применения (кол-во дней)	Уровень доказательности
Цитостатическая терапия						
Метотрексат	антиметаболит	внутри	7,5-25 мг	1 раз в неделю	длительно	УД- А [17 – 21]
Метотрексат	антиметаболит	п/к	7,5-25 мг	1 раз в неделю	длительно	УД- А [22, 23]
Лефлуномид	иммунодепрессант	таблетки	20 мг	1	7	УД- А [24, 25]
Сульфасалазин	сульфаниламиды	внутри	500-2000 мг	2-3 раза в сутки	длительно	УД- А [19,27]
Глюкокортикостероидная терапия						
метилпреднизолон	Синтетический глюкокортико-	внутри	4-16мг	1-2 раза в сутки	курсами	УД- А [17, 18,

	стероидный гормональный препарат					19, 28, 29]
преднизолон	Синтетический глюкокортико- стероидный гормональный препарат	внутри	5-15мг	1-2 раза в сутки	курсами	УД- А [17, 18, 19, 28, 29]
Нестероидные противовоспалительные препараты						
Диклофенак	Производный уксусной кисло- ты	внутри	75-200 мг	1-3 раз в сутки	курсами	УД – В [18,19, 30]
мелоксикам	производное оксикама, селек- тивный ингиби- тор ЦОГ-2	внутри	7,5-15 мг	1-2 раз в сутки	длительно	УД – В [18,19, 31]
нимесулид	НПВП из класса сульфонамидов	внутри	100- 200 мг	1-2 раз в сутки	длительно	УД – В [18,19, 32]
лорноксикам	производное оксикама, селек- тивный ингиби- тор ЦОГ-2	внутри	8-32мг в сутки	1-2 раз в сутки	курсами	УД – В [18,19, 33]
ацеклофенак	Производное фенилуксусной кислоты	внутри	100 мг в сутки	1 раз в сутки	длительно	УД – В [18,19, 34]
эторикоксиб	Коксибы	внутри	по 60- 120 мг в сутки	1-2 раза в сутки	длительно	УД – В [18,19, 35–36]
кетопрофен	Производное пропионовой кислоты	внутри	50-150 мг	1-3 раза в сутки	5 дней	УД – В [18,19, 37]
Генно-инженерные-биологические препараты						
Тоцилизумаб	Иммунодепрес- сант, блокатор рецепторов ин- терлейкина 6	Подкожно	162 мг/0,9 мл	1раз в месяц	длительно	УД – А [17, 20, 38, 39]
этанерцепт	Рекомбинантный химерный белок к ФНО-а и лим- фотоксину	п/к	50 мг	1 раз в неделю	длительно	УД – А [17, 20, 43]
адалимумаб	Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО	п/к	40 мг п/к	1 раз в 2 недели	длительно	УД – А [17, 20, 44]
голимумаб	Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО	п/к	50 мг п/к	1 раз в месяц	длительно	УД – А [17, 20, 45]
Препараты кальция и витамина D						
Кальция карбонат 2500 мг,		внутри	1 таб- летка	1 раз в сутки	На все время проведе-	УД – А

(эквивалентно элементарному кальцию 1000 мг), холекальциферол 22 мкг (800 МЕ витамина Д3)					ния глюкокортикоидной терапии	
---	--	--	--	--	-------------------------------	--

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологические группы	Способ введения	Разовая доза	Кратность применения	Длительность курса лечения	Уровень доказательности
Опиоидные анальгетики						
трамадол	Опиоидный наркотический анальгетик	в/м	50г-100мг	1-2 раз в сутки	1-5 дней	УД – В [18, 19, 46, 47]
трамадол	Опиоидный наркотический анальгетик	Внутрь	50 мг 1мл,2 мл	1-2 раз в сутки	5-10 дней	УД – В [18, 19, 46, 47]
Витамины						
Фолиевая кислота	витамин	Внутрь	1 мкг	10-15 мкг в неделю	длительно	УД – А [65]

В случае недостижения цели при применении МТ и/или других БПВП (с ГК или без них), следует рассмотреть вопрос о назначении ГИБП (см. таблицу ниже).

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 мес 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 мес.).

Для решения вопроса о необходимости проведения ГИБТ пациент направляется на экспертную комиссию, в состав которой входят главный (внештатный) ревматолог региона, ведущие ревматологи, имеющие опыт применения ГИБП.

Для направления на комиссию пациент должен быть обследован:

- Общий анализ крови, микрореакция;

- Общий анализ мочи;
- АЛТ, АСТ;
- Креатинин;
- Общий белок;
- Глюкоза;
- Общий холестерин;
- СРБ, РФ;
- АЦЦП;
- Маркёры вируса гепатитов В, С;
- Реакция Райта-Хеддлсона;
- Анализ на ВИЧ;
- Рентгенография органов грудной клетки (давностью не более полугода);
- Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции (давностью не более 1 года);
- ЭКГ (пациентам старше 50 лет);
- Эхо-КГ.

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).

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

– **Алгоритм действий при неотложных ситуациях:** нет.

– **Другие виды лечения:** нет.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация травматолога/ортопеда - для решения вопроса об оперативном вмешательстве;
- консультация пульмонолога, кардиолога, нефролога, гематолога, офтальмолога – при РА с системными поражениями, тяжелом течении;
- консультация гастроэнтеролога – при поражении ЖКТ.

6) Профилактические мероприятия [1-5]:

Первичная профилактика: отсутствует.

Вторичная профилактика:

- отказ от курения, особенно для родственников первой степени родства больных АЦЦП позитивным РА;
- своевременно распознавать начавшееся обострение заболевания и коррекция терапии;

- распознавание осложнений лекарственной терапии;
- профилактика побочного действия лекарственной терапии.

7) Мониторинг состояния пациента:

Все больные РА подлежат диспансерному наблюдению:

- несоблюдение рекомендаций и самостоятельное прерывание лечения — независимые факторы неблагоприятного прогноза болезни;
- тщательный мониторинг клинико-лабораторной активности РА;
- посещение ревматолога не реже 2 раз в 3 мес.;
- каждые 3 мес: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин);
- Ежегодно: исследование липидного профиля (с целью профилактики атеросклероза), денситометрия (диагностика остеопороза), рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости).

8) Индикаторы эффективности лечения:

- достижение клинико-лабораторной ремиссии.

В оценке терапии больных РА рекомендуется использовать критерии EULAR по индексу DAS28.

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

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1,2,5]:

10.1 Показания для плановой госпитализации [1,2,5]:

- уточнение диагноза и оценка прогноза;
- подбор и, при необходимости, - коррекция дозы БПВП;
- решение вопроса о назначении ГИБТ;
- высокая степень активности, системные проявления РА;
- развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии.

10.2 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, пневмонит, поражение ЖКТ, токсический гепатит);
- атлanto-аксиальный подвывих, сопровождающийся развитием неврологической симптоматики и миелопатии (в профильное нейрохирургическое отделение), разрыв сухожилия, сдавление нерва (в профильное травматологическое отделение).

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия:

- сбор жалоб, анамнез.

2) Медикаментозное лечение:

НПВП:

- диклофенак 75 мг в/м;
- кетопрофен 2 мл в/м.

Анальгетики:

- трамадол 50-100 мг в/м или внутрь в зависимости от интенсивности болевого синдрома;
- метилпреднизолон 250-500мг в/в кап.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1-4]:

1) Диагностические критерии: смотреть пункт 9, подпункт 1.

2) Диагностический алгоритм: смотреть пункт 9, подпункт 2.

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови, микрореакция;
- Общий анализ мочи;
- Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ);
- Определение креатинина, общего белка, глюкозы;
- Определение СРБ, РФ;
- АЦЦП (давностью не более 1 года)

Инструментальные исследования:

- Рентгенография (флюорография) органов грудной клетки (давностью не более полугода).
- Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции (давностью не более 1 года).

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Лабораторные исследования:

- Анализ кала на скрытую кровь;
- Билирубин, холестерин;
- ИФА на ЗППП (хламидии);
- Маркёры вируса гепатитов В, С;

- Реакция Райта-Хаддлсона;
- Анализ на ВИЧ;
- Проба Реберга;
- Определение антител к двуспиральной ДНК (dsDNA) в сыворотке крови;
- Определение антинуклеарных аутоантител (ANA);
- Определение кальция, щелочной фосфатазы;
- Анализ синовиальной жидкости.

Инструментальные исследования:

- ЭКГ (пациентам старше 50 лет);
- Рентгенография костей таза, других суставов;
- ЭФГДС;
- УЗИ органов брюшной полости, почек;
- Эхо-КГ;
- Денситометрия (предпочтительно, DEXA);
- Определение суточной протеинурии;
- Ультразвуковая доплерография артерий;
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы;
- Рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастированием;
- Компьютерная томография костно-суставной системы (1 анатомическая зона).

5) Тактика лечения [1-5,7,9,10]: смотрите пункт 9, подпункт 4.

– **Немедикаментозное лечение:** смотрите пункт 9, подпункт 4.

– **Медикаментозное лечение:**

Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

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

Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологические группы	Способ введения и ед.измерения (таблетки, ампулы, капсула)	Разовая доза	Кратность применения (кол-во раз в день)**	Длительность применения (кол-во дней)	Уровень доказательности
Цитостатическая терапия						
Метотрексат	антиметаболит	внутрь	7,5-25 мг	1 раз в неделю	длительно	УД-А [17 – 21]
Метотрексат	антиметаболит	п/к	7,5-25 мг	1 раз в неделю	длительно	УД-А [22, 23]
Лефлуномид	иммунодепресс-	таблетки	20 мг	1 раз в су-	дли-	УД-

	сант			тки	тельно	А [24, 25]
Сульфасалазин	сульфониламиды	внутри	500-2000 мг	2-3 раза в сутки	длительно	УД-А [19,27]
Циклофосфамид	Иммунодепрессант	в/в	200 мг	400-1000мг раза в сутки	1-2 раза в месяц курсами	УД- В [26]
Глюкокортикостероидная терапия						
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	в/в	250-500-1000мг	1 раз в сутки	3-5 дней	УД-А [17, 18, 19, 28, 29]
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	внутри	4-16мг	1-2 раза в сутки	курсами	УД-А [17, 18, 19, 28, 29]
преднизолон	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	внутри	5мг	1-2 раза в сутки	3-5 дней	УД-А [17, 18, 19, 28, 29]
преднизолон	Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	в/в	30мг	1-2 раза в сутки	3-5 дней	УД-А [17, 18, 19, 28, 29]
Нестероидные противовоспалительные препараты						
Диклофенак	Производный уксусной кислоты	в/м	75 мг	1 раз в сутки	5 дней	УД – В [18,19 , 30]
Диклофенак	Производный уксусной кислоты	внутри	75-200 мг	1-3 раз в сутки	курсами	УД – В [18,19 ,30]
мелоксикам	производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2	в/м	15 мг	1 раз в сутки	5 дней	УД – В [2, 3, 31]
мелоксикам	производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2	внутри	7,5-15 мг	1-2 раз в сутки	длительно	УД – В [18,19 , 31]
нимесулид	НПВП из класса сульфонамидов	внутри	100-200 мг	1-2 раз в сутки	длительно	УД – В

						[18,19, 32]
лорноксикам	производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2	в/м, в/в	8-16мг в сутки	1-2раз в сутки	5 дней	УД – В [18,19, 33]
лорноксикам	производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2	внутри	8-32мг в сутки	1-2 раз в сутки	курсами	УД – В [18,19, 33]
ацеклофенак	Производное фенилуксусной кислоты	внутри	100 мг в сутки	1 раз в сутки	длительно	УД – В [18,19, 34]
эторикоксиб	Коксибы	внутри	по 60-90 мг в сутки	1-2 раза в сутки	длительно	УД – В [18,19, 35 – 36]
кетопрофен	Производное пропионовой кислоты	в/м	2 мл	1 раз в сутки	5 дней	УД – В [18,19, 37]
кетопрофен	Производное пропионовой кислоты	внутри	50-150 мг	1-3 раза в сутки	курсами	УД – В [18,19, 37]
Препараты кальция и витамина D						
Кальция карбонат 2500 мг, (эквивалентно элементарному кальцию 1000 мг), холекальциферол 22 мкг (800 МЕ витамина Д3)		внутри	1 таблетка	1 раз в сутки	На все время проведения глюкокортикоидной терапии	УД – А
Генно-инженерные-биологические препараты						
Тоцилизумаб	Иммунодепрессант, блокатор рецепторов интерлейкина 6	в/в	флакон 80-400 мг	1раз в месяц	длительно	УД – А [17, 20, 38, 39]
Тоцилизумаб	Иммунодепрессант, блокатор рецепторов интерлейкина 6	Подкожно	162 мг/0,9 мл	1раз в месяц	длительно	УД – А [17, 20, 38, 39]
Ритуксимаб	Иммунодепрессант, моноклональное	в/в	1000-2000 мг	По схеме	длительно	УД – А [17,

	антитело, анти- В клеточный препарат					20, 40]
инфликсимаб	Иммунодепрессант, химерное моноклональное антитело к ФНО-α	в/в	5 мг/кг в/в	0,2,6 недели, затем каждые 6 недель	длительно	УД – А [17, 20, 41, 42]
Биосимиляр инфликсимаба	Иммунодепрессант, химерное моноклональное антитело к ФНО-α	в/в	3-5 мг/кг в/в	0,2,6 недели, затем каждые 6 недель	длительно	УД – А [69,70]
этанерцепт	Рекомбинантный химерный белок к ФНО-α и лимфотоксину	п/к	50 мг	1 раз в неделю	длительно	УД – А [17, 20, 43]
адалимумаб	Иммунодепрессант, рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО	п/к	40 мг п/к	1 раз в 2 недели	длительно	УД – А [17, 20, 44]
голимумаб	Иммунодепрессант, рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО	п/к	50 мг п/к	1 раз в месяц	длительно	УД – А [17, 20, 45]

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологические группы	Способ введения	Разовая доза	Кратность применения	Длительность курса лечения	Уровень доказательности
Опиоидные анальгетики						
трамадол	Опиоидный наркотический анальгетик	в/м, в/в	50г-100мг	1-2 раз в сутки	1-5 дней	УД – В [18, 19, 46, 47]
трамадол	Опиоидный наркотический анальгетик	Внутрь	50 мг 1мл,2 мл	1-2 раз в сутки	5-10 дней	УД – В [18, 19, 46, 47]
Витамины						
Фолиевая кислота	витамин	Внутрь	1 мкг	10-15 мкг в неделю	длительно	УД – А [65]

– **Другие виды лечения:** нет.

– **Хирургическое лечение [11,12]:**

- протезирование суставов;
- синовэктомия;
- артродез.

Показания к операции:

- сдавление нерва вследствие синовита или тендосиновита;
- угрожающий или совершившийся разрыв сухожилия;
- атлантоосевой подвывих, сопровождающийся неврологической симптоматикой;
- деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий;
- тяжёлые анкилозы или дислокации нижней челюсти;
- наличие бурситов, нарушающих работоспособность больного, а также ревматических узелков, имеющих тенденцию к изъязвлению;
- резистентные к лекарственной терапии синовиты, тендосиновиты или бурситы;
- значительное ограничение движений в суставе;
- тяжёлая деформация суставов.

Противопоказания к операции:

- свежий инфаркт миокарда (менее 3 месяцев);
- ОНМК (менее 3 месяцев);
- терминальные стадии сердечной и печеночной недостаточности.

6) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации: нет.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15.Сокращения, используемые в протоколе:

АРР - Ассоциация ревматологов России

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП - базисные противовоспалительные препараты

ВАШ - Визуальная Аналоговая шкала

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГК - глюкокортикостероиды

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗППП - заболевания, передающиеся половым путем

ЛС - лекарственные средства

МТ – метотрексат

ЛЕФ – лефлуномид

СС – сульфасалазин

ООСЗ – общая оценка состояния здоровья

МРТ - магниторезонансная томография

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ОСЗ - общее состояние здоровья
РА - ревматоидный артрит
РФ - ревматоидный фактор
СРБ — С-реактивный белок
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФК - функциональный класс
ЧПС- число припухших суставов
ЦОГ - циклооксигеназа
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ФНО-α — фактор некроза опухолей-альфа
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭХО КГ – эхокардиограмма
EULAR- Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism)
ACR- Американская Коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)

16.Список разработчиков протокола:

- 1) Турдалин Нурлан Бостыбаевич – кандидат медицинских наук, директор ГКП на ПХВ «Городской ревматологический центр» Управления Здравоохранения г.Алматы, главный внештатный ревматолог МЗСР РК.
- 2) Габдулина Гулжан Хамзенична – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики №1 «Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова».
- 3) Аубакирова Бакыт Амантаевна - главный внештатный ревматолог г.Астана, руководитель Городского ревматологического центра при Городской поликлинике №7 Управления здравоохранения г.Астаны.
- 4) Аманжолова Айнаш Сейдахметовна - Казахский Национальный медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра общей врачебной практики №1 с курсом герантологии и гериатрии, ассистент.
- 5) Смагулова Газиза Ажмагиевна - доцент, кандидат медицинских наук, руководитель кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им.М.Оспанова г.Актобе, клинический фармаколог.

17.Список рецензентов:

- 1) Исаева Бакытшолпан Габдулхакимовна- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики №1 «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», ревматолог.

18. Конфликта интересов: нет.

19. Условия пересмотра: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Клинические рекомендации «Ревматология», 2-е издание исправленное и дополненное/ под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 738 с.
- 2) Каратеев Д.Е, Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперед к ранней диагностике//Научно-практическая ревматология, 2011 , №1, С 10-15.
- 3) [Ревматология, Под ред. Н.А. Шостак, 2012г.](#)
- 4) [Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход, Пайл К., Кеннеди Л. Перевод с англ. / Под ред. Н.А. Шостак, 2011г.](#)
- 5) Рекомендации по лечению РА ACR 2014 г. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5, приложение), с. 1-18.
- 6) Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва:ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с.
- 7) Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее. Современная ревматология. 2014;(1):84–6.
- 8) Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22.
- 9) Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):476–80.
- 10) Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба(моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). Тер арх 2010;5:64-71.
- 11) Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–250.
- 12) Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4).
- 13) [Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Белявская Ю.В.](#) Новая стратегия терапии ревматоидного артрита (на основании пересмотра рекомендаций EULAR 2013г). Украинский ревматологический журнал [№54 \(4\) 2013.](#)
- 14) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- 15) Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. AnnRheumDis, 2010; 69:964-75.
- 16) Jasvinder A. Singh,1 Kenneth G. Saag,1 S. Louis Bridges Jr et. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–26.
- 17) Heidi A Zangi,1 Mwidimi Ndosi,2 Jo Adams,3 Lena Andersen EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on April 16, 2015 - Published by group.bmj.com

Список использованной литературы по определению шкалы уровня доказательности основных лекарственных средств:

19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
27. Maria E Suarez-Almazor, Elaine Belseck, Beverley Shea, Peter Tugwell, George A Wells.
Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews . Assessed as up-to-date: 27 April 1998 DOI: 10.1002/14651858.CD000958. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000958/full>
17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
20. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>
21. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 10;(6):CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000957.pub2/abstract;jsessionid=263E5B8747EFACDC3DE718A95D252CC3.f01t03> или <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916606>
22. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral Methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral Methotrexate once weekly in Rheumatoid Arthritis: a short-term study. Int J Rheum Dis. 2016 Jul 26. doi: 10.1111/1756-185X.12910. [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455886>
23. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration. Adv Ther. 2016 Mar;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8. Epub 2016 Feb 4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833794/>
24. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Rheumatol. 2016 May;43(5):855-60. doi: 10.3899/jrheum.150674. Epub 2016 Mar 15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980577>

25. Manathip Osiri , Beverley Shea , Vivian Welch , Maria E Suarez-Almazor , Vibeke Strand , Peter Tugwell and George A Wells. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: July 2002.

Assessed as up-to-date: 19 July 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD002047. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002047/full>

26. Maria E Suarez-Almazor, Elaine Belseck, Beverley Shea, Peter Tugwell, George A Wells.

Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Assessed as up-to-date: 29 August 2000 DOI: 10.1002/14651858.CD001157. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001157/full>

17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from:

<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>

19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>

28. John R Kirwan , Johannes WJ Bijlsma , Maarten Boers and Beverley Shea. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: January 2007. DOI:

10.1002/14651858.CD006356. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006356/full>

29. Lindsey Criswell , Kenneth Saag , K M Sems , Vivian Welch , Beverley Shea , George A Wells and Maria E Suarez-Almazor. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: July 1998. DOI: 10.1002/14651858.CD001158. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001158/full>

17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from:

<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>

19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>

28. John R Kirwan , Johannes WJ Bijlsma , Maarten Boers and Beverley Shea. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: January 2007. DOI:

10.1002/14651858.CD006356. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006356/full>

29. Lindsey Criswell , Kenneth Saag , K M Sems , Vivian Welch , Beverley Shea , George A Wells and Maria E Suarez-Almazor. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: July 1998. DOI: 10.1002/14651858.CD001158. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001158/full>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
30. Atzeni F , Monguzzi A , Grillo E , Lanata L and Sarzi-Puttini P. Efficacy of keto-profen vs ibuprofen and diclofenac for treating pain in patients with rheumatoid arthritis : A systematic review and meta-analysis. *Arthritis and Rheumatology*, 2014, 66, S1062
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
31. Chen Y F , Jobanputra P , Barton P , Bryan S , Fry-Smith A , Harris G and Taylor R S. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam , celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : a systematic review and economic evaluation (Structured abstract) . Centre for Reviews and Dissemination. *Health Technology Assessment*, 2008, 12(11), 1-178. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12008104813/frame.html>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
32. Shi W, Wang YM, Cheng NN, Chen BY, Li D. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. [Article in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2003 Nov;24(11):1044-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687510>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
32. Shi W, Wang YM, Cheng NN, Chen BY, Li D. Meta-analysis on the effect and ad-

- verse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. [Article in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2003 Nov;24(11):1044-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687510>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
35. Alexandra N Colebatch , Jonathan L Marks and Christopher J Edwards. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis , ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis , other spondyloarthritis). Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: November 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD008872.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008872.pub2/full>
36. Jonathan L Marks , Alexandra N Colebatch , Rachelle Buchbinder and Christopher J Edwards. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: October 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD008952.pub2 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008952.pub2/full>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
37. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8588120>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
31. Chen Y F , Jobanputra P , Barton P , Bryan S , Fry-Smith A , Harris G and Taylor R S. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam , celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : a systematic review and economic evaluation (Structured abstract) . Centre for Reviews and Dissemination. Health Technology Assessment, 2008, 12(11), 1-178. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12008104813/frame.html>

17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>
20. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>
38. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. Clin Ther. 2012 Apr;34(4):788-802.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.014. Epub 2012 Mar 22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805022/>
39. Jasvinder A Singh , Saba Beg and Maria Angeles Lopez-Olivo. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: July 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD008331.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008331.pub2/full>
17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>
20. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>
40. Maria Angeles Lopez-Olivo , Matxalen Amezaga Urruela , Lynda McGahan , Eduardo N Pollono and Maria E Suarez-Almazor. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: January 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD007356.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007356.pub2/full>
17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>
20. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>
41. Barbara BTB Blumenauer , Maria Judd , George A Wells et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: July 2002. DOI: 10.1002/14651858.CD003785. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003785/full>
42. Jasvinder A Singh , Robin Christensen , George A Wells et al. Biologics for rheumatoid arthritis : an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: October 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007848.pub2/full>

69. Yoo DH , Racewicz A , Brzezicki J , Yatsyshyn R , Arteaga ET , Baranauskaite A , Abud-Mendoza C , Navarra S , Kadinov V , Sariego IG , Hong SS , Lee SY and Park W.

A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis : 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis research & therapy*, 2016, 18(1):82-94 . Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818886/pdf/13075_2016_Article_981.pdf .

70. Takeuchi T , Yamanaka H , Tanaka Y , Sakurai T , Saito K , Ohtsubo H , Lee SJ and Nambu Y. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis . *Modern Rheumatology*, 2015, 25(6 // *AstraZeneca*), 817. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732515/>

17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from:

<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

20. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from:

<http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>

43. Anne Lethaby , Maria Angeles Lopez-Olivo , Lara J Maxwell , Amanda Burls , Peter Tugwell and George A Wells. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: May 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004525.pub2. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004525.pub2/full>

17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from:

<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

20. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from:

<http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>

44. Federico Navarro-Sarabia , Rafael Ariza-Ariza , Blanca Hernandez-Cruz and Isidro Villanueva. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: July 2005. DOI: 10.1002/14651858.CD005113.pub2. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005113.pub2/full>

17. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from:

<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

20. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid

- arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>
45. Jasvinder A Singh , Shahrzad Noorbaloochi and Gurkirpal Singh. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: January 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD008341. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008341/full>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
19. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
46. Jonathan L Marks , Alexandra N Colebatch , Rachelle Buchbinder and Christopher J Edwards. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: October 2011 DOI: 10.1002/14651858.CD008952.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008952.pub2/full>
47. Samuel L Whittle , Bethan L Richards , Elaine Husni and Rachelle Buchbinder. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: November 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD003113.pub3 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003113.pub3/full>
48. Bekiarova P , Gerginova V and Sheitanov I. Clinical evaluation of the drug Mydocalm ("gedeon richter") in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthritis. [Bulgarian] *Revmatologiya* (Moscow, Russia), 2000, 8(4), 41
53. Gaffney A, Gaffney P. Rheumatoid arthritis and heparin. *Br J Rheumatol*. 1996 Aug;35(8):808-9. Available from: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/35/8/808.long>
54. H A E M van Heereveld, R Laan, F H J van den Hoogen, M Malefijt, I Novakova, and L B A van de Putte. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct; 60(10): 974–976. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753387/>
54. H A E M van Heereveld, R Laan, F H J van den Hoogen, M Malefijt, I Novakova, and L B A van de Putte. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct; 60(10): 974–976. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753387/>
49. Forrest CM, Stoy N, Stone TW, Harman G, Mackay GM, Oxford L, Darlington LG. Adenosine and cytokine levels following treatment of rheumatoid arthritis with

- dipyridamole. *Rheumatol Int.* 2006 Nov;27(1):11-7. Epub 2006 Sep 20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021714>
50. Usha PR , Naidu MUR and Datla R. Clinical efficacy and tolerability evaluation of pentoxifylline in rheumatoid arthritis : A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Clinical drug investigation*, 2002, 22(5), 329. Available from: <http://link.springer.com/article/10.2165/00044011-200222050-00007>
18. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
51. Chen Y F , Jobanputra P , Barton P , Bryan S , Fry-Smith A , Harris G and Taylor R S. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : a systematic review and economic evaluation (Structured abstract). Centre for Reviews and Dissemination. *Health Technology Assessment*, 2008, 12(11), 1-178. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405470>
52. ten Wolde S , Dijkmans BA , Janssen M , Hermans J and Lamers CB. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 1996, 10(3), 347. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791962>
57. Borrás-Blasco J, Nuñez-Cornejo C, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Casterá MD, Viosca E, Abad FJ. Parapharyngeal abscess in a patient receiving etanercept. *Ann Pharmacother.* 2007 Feb;41(2):341-4. Epub 2007 Jan 16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227824>
58. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, Venegoni M. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf.* 2006;29(10):889-96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16970512/>
55. Caperton EM , Heim-Duthoy KL , Matzke GR , Peterson PK and Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis . A double-blind placebo controlled trial. *Archives of internal medicine*, 1990, 150(8), 1677. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2383162>
60. Marshall DA , Hunter JA and Capell HA. Double blind, placebo controlled study of metronidazole as a disease modifying agent in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1992, 51(6), 758. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1616359>
59. Al-Kaissi E and Al-Muhtaseb N. The influence of adding antibiotic in treatment of rheumatoid arthritis patients on Streptococcus pyogenes carrier rate and on the lipids profile. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2015, 7(2), 245. Available from: <http://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/3916>
61. Mowla K , Rajai E , Ghorbani A , Dargahi-Malamir M , Bahadoram M and Mohammadi S. Effect of atorvastatin on the disease activity and severity of rheumatoid arthritis : Double-blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(5), OC32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437268>

62. McCarey DW , McInnes IB , Madhok R , Hampson R , Scherbakov O , Ford I , Capell HA and Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England), 2004, 363(9426), 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15207950>
63. Mikhael EM , Gorial FI and Majeed IA. Effect of rosuvastatin as adjuvant therapy to methotrexate on hematological parameters in patients with moderately-highly active rheumatoid arthritis. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 2013, 3(2), 127. Available from: <http://www.scopemed.org/?mno=32513>
64. Kumar P , Kennedy G , Khan F , Pullar T and Belch JFF. Rosuvastatin might have an effect on C-reactive protein but not on rheumatoid disease activity: Tayside randomized controlled study. *Scottish Medical Journal*, 2012, 57(2), 80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555227>
65. Beverley Shea , Michael V Swinden , Elizabeth Tanjong Ghogomu , Zulma Ortiz , Wanruchada Katchamart, Tamara Rader , Claire Bombardier , George A Wells and Peter Tugwell. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: May 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000951.pub2/full>
66. Chiang EP , Selhub J , Bagley PJ , Dallal G and Roubenoff R. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis . *Arthritis research & therapy*, 2005, 7(6), R1404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277693>
67. Hamilton SF , Campbell NR , Kara M , Watson J and Connors M. The effect of ingestion of ferrous sulfate on the absorption of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2003, 30(9), 1948. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966595>
68. Sofia Ramiro , Helga Radner , Désirée van der Heijde , Astrid van Tubergen , Rachelle Buchbinder , Daniel Aletaha and Robert BM Landewé. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis , ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis , other spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: October 2011. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008886.pub2/full>