

Рекомендовано
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 11.04.2014 року № 263

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ
АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2014

РОБОЧА ГРУПА З АДАПТАЦІЇ НАСТАНОВИ

- Яременко О.Б. Головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Ревматологія», завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професор, доктор медичних наук (заступник голови робочої групи з клінічних питань)
- Борткевич О.П. Головний спеціаліст Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Ревматологія», провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук
- Гармійш О.О. Старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», кандидат медичних наук
- Єрахторина Н.В. Головний позаштатний ревматолог Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, завідувач ревматологічного відділення КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф»
- Коваленко В. М. Директор Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», академік Національної академії медичних наук України, професор, доктор медичних наук
- Крикливець Л.С. Головний позаштатний ревматолог Управління охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації, завідувач ревматологічного відділення Комунального закладу «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського»
- | |
|--------------|
| Лисенко Г.І. |
|--------------|
- Директор Інституту сімейної медицини, завідувач кафедри сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, професор, доктор медичних наук
- Нетяженко В.З. Головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Терапія», завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. Національної академії медичних наук України, професор, доктор медичних наук
- Полулях М.В. Головний науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих Державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук
- Проценко Г.О. Провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук

- Свінціцький А.С. Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професор, доктор медичних наук
- Страфун С.С. Головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Ортопедія і травматологія», заступник директора Державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», професор, доктор медичних наук
- Тер-Вартаньян С.Х. Головний позаштатний консультант з питань ревматології Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації; завідувач відділення ревматології №2 Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, кандидат медичних наук
- Федьков Д.Л. Асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кандидат медичних наук
- Чоп'як В.В. Головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Алергологія, імунологія, клінічна імунологія, лабораторна імунологія», завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, професор, доктор медичних наук
- Шуба Н.М. Професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

- Ліщишина О.М. Директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», старший науковий співробітник, кандидат медичних наук
- Горох Є.Л. Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», кандидат технічних наук
- Шилкіна О.О. Начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



РЕЦЕНЗЕНТИ

- | | |
|-------------------|---|
| Герасименко С.І. | Заступник директора з науково-лікувальної роботи Державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», професор, доктор медичних наук |
| Станіславчук М.А. | Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, професор, доктор медичних наук |

Перегляд адаптованої клінічної настанови: листопад 2017 року

ВСТУП

Ревматичні хвороби розглядаються у всьому світі як одна з найбільш поширених патологій та як одна з найбільш значимих медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства.

За даними МОЗ України в 2010 р. поширеність ревматоїдного артриту (РА) в абсолютних показниках становила 116492 хворих (серед яких понад 52 000 - особи працездатного віку), а захворюваність – 6190. Це зумовлено тим, що недостатніми є профілактичні заходи, спрямовані на раннє виявлення захворювання, дуже повільно впроваджуються сучасні методи діагностики та лікування РА, недостатня кількість медикаментів та обладнання.

Втрата працездатності і зростання інвалідності є найважливішим соціально-економічним наслідком РА. Вона може початися вже на ранній стадії розвитку хвороби і стає життєвою проблемою у 27% хворих на РА протягом перших трьох років після початку хвороби, а через 8-11 років виникає приблизно у 85% пацієнтів, які потребують постійного сучасного медикаментозного лікування, проведення реабілітаційних заходів, обов'язкової госпіталізації при загостренні хвороби, нерідко складних ортопедичних оперативних втручань. Рівень смертності у хворих на РА вищий, принаймні, у два рази ніж у загальній популяції. Цей показник погіршується з кожним роком.

Лікування хворих з РА потребує великих коштів, які суттєво перевищують витрати на лікування більшості хронічних захворювань. Наприклад, загальні витрати в системі охорони здоров'я Великобританії, пов'язані з РА, були оцінені в 1,3 млрд. фунтів стерлінгів, а в Швеції ці витрати становили більше 3 млрд. шведських крон (близько 423 млн. доларів США), що приблизно дорівнює витратам на лікування онкологічних хворих.

Синтез настанови

Пошук інформації обмежувався керівництвами або систематичними оглядами з використанням основних Інтернет сайтів з медицини, включаючи бази даних GIN, Embase, Healthstar і Pascal. Пошук додаткової інформації, проведений з використанням вищезазначених баз даних, був спрямований на інформацію з діагностики та лікування хворих на РА в рамках надання первинної та вторинної медичної допомоги. Пошук основної інформації доповнено матеріалами, зібраними робочою групою з розробки клінічної настанови. Усі відібрані матеріали оцінювалися з застосуванням стандартної методології, перш ніж отримані висновки були використані як докази.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних настанов

1. **NICE Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians, 2009.**
2. **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2010**

Ці настанови були обрані робочою групою з адаптації як ключові прототипи найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з РА, що ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічні настанови були обрані на основі об'єктивних критеріїв їх оцінки, а саме за допомогою Опитувальника AGREE.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики при лімфомах у дорослих. Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом спеціалістів на чолі з керівником відділення

Загальний коментар робочої групи щодо рекомендацій NICE

Представлені NICE рекомендації повною мірою відображають стан та значимість проблеми РА, є досить доступними, і включають всі аспекти ведення хворого – від встановлення діагнозу, призначення максимально ефективних та безпечних схем фармакотерапії, до схем реабілітації пацієнта.

Значимість рекомендацій підтверджується глибоким статистичним аналізом, наявністю метааналізів, чітким визначенням значимих для аналізу показників.

Важливість створення мультидисциплінарної команди (МДК) з ключовою фігурою – медичною сестрою – координатором (спеціаліст з РА) – є незаперечною (див. Коментар робочої групи в тексті).

Також вважаємо необхідним вдосконалення етапу реабілітації хворих на РА, який детально висвітлений в Рекомендаціях, в тому числі більш широке застосування механічних приладів – ортезів, коригуючих устілок, тощо.

– Різниця між країнами в структурі служб, які надають допомогу хворому на РА, та недостатній розвиток страхової медицини, не дозволяють повною мірою адаптувати протокол до реалій нашої країни. Те ж саме стосується методологій економіки здоров'я, що наведені в Рекомендаціях.

– На наш погляд, затримка в наданні медичної допомоги, на відміну від Великої Британії, визначається в Україні не тим, що сімейний/ дільничий лікар не направляє своєчасно хворого до ревматолога, а пізнім звертанням хворого до лікаря первинної ланки, зволіканням з направленням до фахівця-ревматолога та застосуванням глюкокортикоїдів при невстановленому діагнозі.

– Деякі БА, які включені в настанову, не зареєстровані в Україні.

– Залишається невизначеним питання про те, який БА має бути першим при призначенні хворим на РА.

– За умов створення міждисциплінарної групи доцільним є створення протоколу з чітким розподілом функцій між членами групи.

Пропозиції:

- Необхідно створення Реєстру хворих на РА, а також об'єднання останніх в Асоціацію за типом PARE EULAR (див. Коментарі в тексті).

- Враховуючи доступність та високу інформативність УЗД для хворих з РА, слід запровадити навчання лікарів-ревматологів методикам ультразвукового дослідження суглобів в рамках підвищення кваліфікації.

ЗМІСТ

Скорочення

Глосарій

ПЕРЕДМОВА. Обґрунтування розробки клінічних настанов

1 ВСТУП

- 1.1 Загальна інформація
- 1.2 Визначення
- 1.3 Частота захворювання і захворюваність
- 1.4 Принципи терапії
- 1.5 Навантаження на здоров'я і ресурси
- 1.6 Життя з РА

2 МЕТОДОЛОГІЯ

- 2.1 Мета
- 2.2 Сфера застосування
- 2.3 Користувачі
- 2.4 Участь хворих з РА
- 2.5 Обмеження даної настанови
- 2.6 Інші роботи, пов'язані з даною настановою
- 2.7 Вступна інформація
- 2.8 Процес розробки настанови
- 2.9 Правове застереження
- 2.10 Фінансування

3 КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ

- 3.1 Ключові пріоритети для виконання
- 3.2 Алгоритм

4 НАПРАВЛЕННЯ, ДІАГНОСТИКА І ОБСТЕЖЕННЯ

- 4.1 Направлення до лікаря-спеціаліста
- 4.2 Наявні симптоми і ознаки
- 4.3 Дослідження

5 ПРОСВІТНИЦЬКА ТА НАВЧАЛЬНА РОБОТА

- 5.1 Уявлення та переконання пацієнтів
- 5.2 Навчання пацієнтів

6 МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА КОМАНДА

- 6.1 Мультидисциплінарна команда
- 6.2 Фізіотерапія
- 6.3 Трудотерапія
- 6.4 Подіатрія

7 ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ

- 7.1 Антиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs)
 - 7.1. А Уявлення про базисні препарати (DMARDs)
 - 7.1. В Оптимальна послідовність призначення базисних препаратів (DMARDs)
 - 7.1. С Базисні та біологічні препарати: коли їх відмінити
- 7.2 Глюкокортикоїди
- 7.3 Біологічні препарати
 - 7.3.А Біологічні та стандартні базисні препарати у хворих РА з хронічною персистуючою активністю
 - 7.3.В Анакінра
- 7.4 Контроль симптомів
 - 7.4. А Анальгетики
 - 7.4. В Нестероїдні протизапальні засоби

8 МОНІТОРИНГ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

- 8.1 Моніторинг захворювання
- 8.2 Інформаційне наповнення та частота оглядів
- 8.3 Вибір часу та направлення на операцію

9 ІНШІ АСПЕКТИ ТА ЛІКУВАННЯ

- 9.1 Дієта
- 9.2 Додаткові методи лікування

10 РЕКОМЕНДАЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З ОЦІНКОЮ ТЕХНОЛОГІЇ NICE

11 ОБЛАСТІ ДЛЯ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

12 РЕКОМЕНДАЦІЇ EULAR 2010

Список літературних джерел

СКОРОЧЕННЯ

АКН	–	адаптована клінічна настанова
АнтиЦЦП	–	антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду
ВАШ	–	візуальна аналогова шкала (Visual analogue scale – VAS)
ГК	–	глюкокортикоїд
ГРН	–	група розробки постанови
ДІ	–	довірчий інтервал (95%, якщо не вказано інше)
ІНФ	–	інфліксіма б
МА	–	мета-аналіз
МДК	–	мультидисциплінарна команда
МТ	–	метотрексат
СРБ	–	С-реактивний білок
ССЗ	–	сульфасалазин
НП	–	несприятливі події (Adverse events – AEs)
НППЗ	–	нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
РА	–	Ревматоїдний артрит
ФНП- α	–	фактор некрозу пухлин α
ЦОГ-2	–	циклооксигеназа 2
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів
АВА	–	– Abatacept - Абатацепт
ACR	–	American College of Rheumatology – Американська колегія ревматології
ACR20, 50, 70	–	ACR criteria 20, 50, 70 – критерії ACR 0, 50, 70
ADA	–	Adalimumab – адалімумаб
ADL	–	Activities of daily living – активність щоденного життя
AIMS	–	– Arthritis Impact Measurement Scale – Шкала вимірювання впливу артриту
AL-TENS	–	Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation - черезшкірна електрична стимуляція нервів подібна до голковколювання
ARA	–	American Rheumatism Association (now ACR) – Американська асоціація ревматизму (зараз Американська колегія ревматологів)
ARMA	–	Arthritis and Musculoskeletal Alliance – Артрити та кістково-м'язовий альянс
AUC	–	Area under the curve – площа під кривою
ARC	–	Arthritis Research Campaign – Компанія дослідження артритів
BMI	–	– Body mass index – індекс маси тіла
BSR	–	British Society of Rheumatology – БТР Британське товариство із ревматології
CBT	–	Cognitive behavioral therapy – Когнітивна поведінкова терапія
CsA	–	Cyclosporin A – циклоспорін А
CTX	–	Cyclophosphamide – циклофосфамід
DAS (DAS28, DAS32)	–	Disease Activity Score – індекс активності хвороби
DMARD	–	Disease modifying antirheumatic drug –хворобо-модифікуючі антиревматичні препарати
EA	–	– Electroacupuncture – електроакопунктура
EQ-5D	–	EuroQol 5-dimensional outcomes questionnaire – опитувальник EuroQol
EOW	–	Every other week – раз на два тижні

ETN	–	Etanercept – етанерцепт
EULAR	–	The European League against Rheumatism – Європейська ліга проти ревматизму
EW	–	– Every week – щотижня
HAQ	–	Health Assessment Questionnaire – анкета оцінки стану здоров'я
HCQ	–	Hydroxychloroquine – гідроксихлорохін
ICER	–	Incremental cost-effectiveness ratio – диференційований коефіцієнт рентабельності
IRGL	–	Impact of Rheumatic Diseases on General Health and Lifestyle Questionnaire – Опитувальник впливу ревматичних захворювань на загальний стан здоров'я і спосіб життя
ITT	–	Intention to treat analysis – аналіз залежно від призначеного лікування
JSN	–	Joint space narrowing – звуження суглобової щілини
MASTAR	–	– McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire – опитувальник переваг інвалідності у хворих артритом (McMaster Toronto)
MCP	–	Metacarpophalangeal joint – п'ястно-фалангові суглоби
MD	–	Mean difference – середня різниця
MTP	–	Metatarsophalangeal joint – плесно-фалангові суглоби
MHRA	–	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – Агентство з регулювання лікарських засобів і медичних виробів
NCC-CC	–	National Collaborating Centre for Chronic Conditions – Національний Центр співробітництва з хронічних захворювань
NHS	–	National Health Service – Державна служба охорони здоров'я
NICE	–	National Institute for Health and Clinical Excellence - Національний інститут здоров'я та якості медичної допомоги
NS	–	not significant – не значний (при 5% рівні, якщо не встановлене інше)
NRAS	–	National Rheumatoid Arthritis Society – Національне товариство ревматоїдного артрити
OMERACT	–	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Оцінка результатів клінічних досліджень ревматоїдного артрити
OR	–	Odds ratio – співвідношення шансів
OT	–	Occupational therapy or therapis – трудотерапія або трудотерапевт
PIP	–	– Proximal interphalangeal joint – проксимальні міжфалангові суглоби
PPI	–	Proton pump inhibitor – інгібітори протонної помпи
PPV	–	Positive predictive value – позитивна прогностична цінність
QALY	–	Quality-adjusted life-year – рік життя з урахуванням його якості QoL – Quality of Life – якість життя
RAI	–	Ritchie Articular Index – суглобовий індекс Рітчі
TJR	–	Total joint replacement – тотальна заміна суглобу
TSS	–	Total Sharp Score – загальний індекс Шарпа
WMD	–	Weighted mean differences – зважена різниця середніх

ГЛОСАРІЙ

Біологічний препарат/біопрепарат	Тип DMARD (хворобо-модифікуючий протиревматичний препарат), дія якого спрямована на прозапальні цитокіни, які залучені до руйнування суглобів (зокрема ФНП-альфа та ІЛ- 1).
Клінічно значуще покращення	В деяких дослідженнях дихотомічний результат клінічно значущого полегшення болю визначається як такий, що досягається при перевищенні специфічного порогу за шкалою болю, наприклад рівень болю за ВАШ. Проте будь-який стандартний поріг відсутній і кожне дослідження повинно розглядатися індивідуально.
Когортне дослідження	Ретроспективне або проспективне дослідження протягом тривалого часу. Групи осіб, за якими ведеться подальше спостереження, визначаються на підставі наявності або відсутності дії на них потенційного чинника ризику або втручання. Когортне дослідження може бути порівняльним, при якому відбираються дві або більша кількість груп на підставі відмінностей за дією на них певного чинника.
Довірчий інтервал (ДІ)	Діапазон значень, який містить істинне значення для популяції зі встановленою «вірогідністю» (традиційно 95%). Цей інтервал розраховується на підставі даних вибірки і зазвичай включає оцінку вибірки. 95% довірчий інтервал означає, що якщо дослідження і метод, використаний для розрахунку цього інтервалу, повторюються багато разів, то 95% розрахованих інтервалів насправді міститимуть істинне значення для усієї цієї популяції.
Кокранівський огляд	Кокранівська Бібліотека складається з регулярно оновлюваної колекції баз даних доказової медицини, включаючи Кокранівську Базу Даних Систематичних Оглядів (огляди рандомізованих контрольованих досліджень, що підготовлені Кокранівською Спілкою).
Аналіз наслідків витрат	Тип економічної оцінки, при якій для кожного втручання на додаток до витрат повідомляються різні ефекти лікування, проте відсутня оцінка загального показника здоров'я населення.
Аналіз ефективності витрат	Дизайн економічного дослідження, в якому наслідки різних втручань вимірюються за даними єдиного результату, зазвичай в природних одиницях (наприклад, збережені роки якісного життя, кількість попереджених смертей, кількість попереджених серцевих нападів, виявлені випадки, після чого альтернативні втручання порівнюють за показниками витрат на одиницю ефективності.
Аналіз корисності витрат	Форма аналізу ефективності витрат, в якій одиницями ефективності є кількість збережених років якісного життя (QALY).
Хворобо-модифікуючий протиревматичний препарат (DMARD)	Лікування, яке може зменшити або запобігти ушкодженню суглобів.
Розгорнута стадія РА	Ревматоїдний артрит, тривалість якого перевищує два

Приріст витрат	роки. Вартість одного альтернативного препарату мінус вартість іншого.
Коефіцієнт ефективності приросту витрат (ICER)	Відношення різниці вартості двох альтернативних препаратів до різниці ефективності даних альтернативних препаратів.
Індекс Ларсена	Рентгенологічний метод оцінки ушкодження суглобів, що спричинене РА.
Мануальна терапія	Спеціальні фізіотерапевтичні техніки, при проведенні яких виконуються маніпуляції з ураженим суглобом (переважно кульшовий) і його мобілізація поза межами амплітуди рухів, які може здійснювати хворий з остеоартрозом.
Мета-аналіз	Статистичний метод комбінування (об'єднання) результатів низки досліджень, які присвячені певній проблемі і в яких отримано одні і ті самі результати, для отримання узагальнювального результату.
Методологічні обмеження	Особливості дизайну або звітності про результати клінічного дослідження, про які відомо, що вони пов'язані з ризиком систематичної помилки або відсутністю валідності. У разі, якщо в цій настанові згадується дослідження, що має значні методологічні обмеження, то безпосередньо воно не стає підставою для будь-якої рекомендації.
Багатоваріантний	Одночасний аналіз більше однієї змінної. Приймається до уваги вплив усіх змінних на певну відповідь.
Обсерваційне дослідження	Ретроспективне або проспективне дослідження, при проведенні якого дослідник спостерігає за природним перебігом подій з контрольною групою або без неї, наприклад, когортні дослідження або дослідження випадок-контроль.
Відношення шансів	Ступінь ефективності лікування: шанс того, що певна подія станеться в групі, яка зазнає медичного впливу, розділений на шанс того, що вона станеться в контрольній групі. «Шанси» – це відношення відсутності події до події.
Значення p	Вірогідність того, що спостережувана відмінність могла статися випадково. Значення p менше ніж 0,05 традиційно вважається «статистично значущим».
Якість життя (QoL)	Відноситься до рівня комфорту, задоволеності якістю життя і здатності здійснювати повсякденну діяльність.
Роки життя з поправкою на їх якість (QALY)	Ступінь ефективності лікування за наслідками щодо стану здоров'я, згідно з якою кожному періоду часу надаються бали в діапазоні від 0 до 1, що відповідають якості життя, пов'язаній зі здоров'ям протягом цього періоду, де бал 1 відповідає оптимальному здоров'ю, а бал 0 відповідає стану здоров'я, який вважається еквівалентним смерті; потім вони об'єднуються за часовими періодами.
Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД)	Дослідження, в якому особи розподіляються випадковим чином на дві (чи більше) групи: одна (експериментальна група) отримує лікування, яке тестується, а інша (група порівняння або контрольна група) отримує альтернативне лікування, плацебо (лікування «неактивною» речовиною) або зовсім не отримує лікування. Потім за обома групами

проводиться спостереження для проведення порівняння відмінностей за результатами, щоб побачити, наскільки ефективним було експериментальне лікування. Така схема дослідження допомагає мінімізувати експериментальну систематичну помилку.

Ранній РА	Ревматоїдний артрит, тривалість якого складає менше двох років. В межах раннього РА, категорії підозрюваного стійкого синовіту або підозрюваного РА відносяться до хворих, у яких діагноз все ще не з'ясований, але які потребують направлення до спеціаліста або додаткового обстеження.
Резервна терапія	У цій настанові він це є результат, що зареєстрований у деяких дослідженнях. Частота застосування засобів резервної терапії – це частота, з якою учасники повинні застосовувати активніший препарат (зазвичай для знеболення).
Самоконтроль	Термін, який використовується щодо аспектів самостійного лікування РА хворими, згідно рекомендацій групи первинного лікування, наприклад сімейного лікаря, медсестри, фізіотерапевта, лікаря трудової терапії та інформаційних листів.
Аналіз чутливості	Ступінь величини, до якої невеликі зміни в параметрах і змінних впливають на результати, що розраховані на їх основі. У цій настанові аналіз чутливості використовується для моделювання економіки здоров'я.
Зацікавлена сторона	Будь-яка національна організація, включаючи хворих і групи надання медичної допомоги, медичних працівників і комерційні компанії, що зацікавлені в настанові, що розробляється.
Статистична значущість	Результат вважається статистично значущим, якщо вірогідність результату, що відбувається випадково, складає менше ніж 1 з 20 ($p < 0,05$).
Систематичний огляд	Дослідження, яке узагальнює результати досліджень чітко сформульованого питання відповідно до заздалегідь визначеного протоколу, з використанням систематичних і явних методів для ідентифікації, вибору і оцінки відповідних досліджень, та для отримання, впорядкування і опису їх результатів. Він може використовувати або не використовувати статистичний мета-аналіз.
Технологічна оцінка	Формальне встановлення і огляд доказів в області медичної технології, що обмежені в цьому документі оцінкою, що проведена NICE.
Одноваріантний	Аналіз, який окремо досліджує кожну змінну в наборі даних.
Корисність	Число від 0 до 1, яке може надаватися певному стану здоров'я, оцінюючи цілісний вплив на якість життя і дає можливість розташувати стани у порядку (в середньому) переваги хворим.

1. ПЕРЕДМОВА

1.1 Загальна інформація

Ревматоїдний артрит (РА) є запальним захворюванням, яке справляє величезний вплив на ті суглоби тіла, які вкрито синовіальною оболонкою, що є спеціалізованою тканиною, яка відповідає за підтримку живлення і зволоження суглоба. Розподіл щодо уражених суглобів (синовіальні суглоби) є характерним для РА. Він типово уражає дрібні суглоби кистей і стоп і зазвичай двобічно з симетричним розподілом, хоча може уражатися будь-який синовіальний суглоб. У хворих з розгорнутою стадією і агресивним перебігом захворювання з часом уражаються більшість суглобів.

Початковий пусковий механізм розвитку РА є невідомим. Існують факти, що припускають наявність відхилень у компонентах імунної системи, які призводять до того, що в організмі розвиваються аномальні імунні і запальні відповіді, особливо в суглобах. Ці зміни можуть передувати симптоматичному РА протягом багатьох років. Те, що призводить до патології руху, спричиняє значне збільшення кровотоку в суглобах (підвищуючи температуру і іноді сприяючи почервонінню), проліферацію синовіальної оболонки із збільшенням кількості синовіальної рідини (набряк) і біль (у зв'язку з розтягуванням больових рецепторів у навколишніх м'яких тканинах і кістках по обох боках суглоба). Ці ознаки призводять до швидкої втрати м'язів навколо ураженого суглоба і, таким чином, разом з болем і набряком спричиняють втрату функції суглоба. Якщо запалення синовіальної оболонки не буде пригнічене, воно призведе до посилення ушкодження суглоба через виділення протеолітичних ферментів із запальних та інших клітин, і до перетворення частини синовіальної оболонки на запалену тканину, що має назву панус, яка може проникати в кістку і хрящ по краях суглоба. Ступінь прогресування ушкодження пов'язаний з інтенсивністю і тривалістю запалення. Ушкодження суглобів призводить до прогресуючої деформації, непрацездатності та інвалідності. Інші структури також мають синовіальну оболонку (піхви сухожилків), і їх запалення може спричинювати розрив зв'язок. Тому пригнічення запалення на ранніх стадіях захворювання може сприяти значному поліпшенню за довгостроковими результатами для суглобів та інших компонентів скелетно-м'язової системи.

Проблемою цього широко поширеного запального артрити є той факт, що РА уражає не лише суглоби, а є системним захворюванням. В усіх хворих виділення великих концентрацій білків, які спричинюють запальний процес (такі як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α)), призводить до симптомів вираженої втоми з відчуттям постійних грипоподібних симптомів, і навіть лихоманки, потіння й втрати ваги. Крім того, інші системи органів можуть уражатися запальним процесом, з сухістю очей і рота (синдром Шегрена) і вузликами (тверді утворення, особливо на розгинальних поверхнях, як на зворотньому боці ліктів), уражаючи до третини хворих.

Більш значні запальні прояви можуть призводити до серйозної патології, такої як фіброз у легенях, запалення серозних оболонок серця і легень (плевральний і перикардальний випіт) або васкуліт. Васкуліт спричиняє запалення внутрішньої оболонки кровоносних судин і може призводити до потенційно руйнівних ефектів в тому органі, який кровопостається ураженими кровоносними судинами. Прикладами васкуліту є склерит очей, що є болучим і потенційно загрозливим для зору васкулітом, і периферична нейропатія, при якій нерви незворотно ушкоджуються, призводячи до слабкості або сенсорних порушень. Запалення суглобів також може бути життєво небезпечним, коли воно уражає шию, викликаючи потенційно нестабільні з'єднання між кістками і запальний панус. Така комбінація деформації кісток і набряку запальної тканини може стискати спинний мозок, призводячи до ішемії і розповсюджених неврологічних наслідків з ураженням усіх чотирьох кінцівок, функції кишківника і

сечового міхура, або дихальні м'язи і центри в стовбурі головного мозку, які контролюють дихання, потенційно призводячи до летального кінця.

Коментар робочої групи

Для РА характерно прискорення процесів атерогенезу, яке призводить до раннього розвитку атеросклерозу та його ускладнень – інфарктів та інсультів, що набуває особливого значення для вітчизняної системи охорони здоров'я, враховуючи високий рівень захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань в українській популяції (Гайдаєв Ю.О., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я та напрямки його покращання в сучасних умовах // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 12–16.).

Слід зазначити, що результати останніх досліджень геномних асоціацій підтверджують генетичну детермінованість РА. Встановлено ряд генетичних локусів, які зазвичай асоціюються з РА: HLA локус, R620W (rs2476601) поліморфізм в гені PTPN22 та асоціація з локусом 6q23/TNFAIP3 (Gisela Orozco, Steve Eyre, Anne Hinks, et al. Clinical and epidemiological research Extended report: Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. - Ann. Rheum. Dis. - 2011. – Vol. 70. – P. 3463-3468.).

На щастя, ці загрозливі життю запальні прояви захворювання є нечастими і, можливо, стають все рідкіснішими. Проте дедалі стає більш очевидно, що тривале запалення і втрата рухової функції можуть мати інші непередбачувані наслідки для хворих з РА. Було показано, що серцеві захворювання, такі як ішемічна хвороба серця і серцева недостатність, є частішими при РА і призводять до передчасної смерті багатьох хворих. Атеросклероз (коли внутрішня оболонка артерій прогресивно потовщується і порушує кровотік до органу, який вона кровопостачає) частково викликається тривалим запаленням, тому хворі з високою активністю РА мають найбільший ризик розвитку серцевих захворювань. Остеопороз також є характерним захворюванням у зв'язку з обмеженою функцією руху, запаленням та інколи з прийомом ліків (особливо глюкокортикоїдів). Хворі з РА більш схильні до інфекцій, ніж інша частина населення, ймовірно через порушення в імунній системі, і іноді у зв'язку з прийомом ліків (імунодепресивна дія глюкокортикоїдів).

Зрозуміло, що РА потенційно може спричиняти не лише розповсюджене ушкодження суглобів і м'яких тканин, запальні процеси також можуть безпосередньо або опосередковано впливати на більшість систем органів в організмі і призводити до передчасної смерті. Тому потрібне відповідне лікування, направлене не лише на суглоби, але також на весь організм хворого, що страждає цим захворюванням, його сім'ю і осіб, що надають медичну допомогу і при необхідності їх роботодавців.

1.2 Визначення

Класифікаційні критерії РА, що найчастіше використовуються, були описані в 1987 р. комітетом Американської Колегії Ревматології² і опубліковані в «Переглянутих в 1987 р. класифікаційних критеріях ревматоїдного артриту Американської Асоціації Ревматологів» (див. Таблицю 1.1). Важливо відзначити, що це класифікаційні, а не діагностичні критерії. Іншими словами, вони були призначені для полегшення спілкування між дослідниками і для забезпечення проведення більш надійних досліджень шляхом точного визначення випадків, таким чином, не залежно від того, де проводиться дослідження, кожен мав на увазі одне і те саме під терміном «РА». Вони не є діагностичними критеріями (хоча часто необгрунтовано називаються такими), оскільки немає діагностичних тестів для РА, які диференціюють його від нормального стану або від інших типів артриту. Тому діагноз є значною мірою клінічним, покладаючись, зокрема, на ранніх стадіях на історію хвороби і клінічне обстеження

хворого, з допомогою тестів (аналіз крові або методи візуалізації), які інколи допомагають підтвердити найбільш вірогідний діагноз.

Критерії ACR 1987 не були призначені для клінічної практики, хоча вони наштовхують клініцистів на думку про РА, і з'являються в національних клінічних рекомендаціях. Проте, вони не прийнятні для розподілу між РА і самовиліковним захворюванням з раннім синовітом, який може, врешті-решт, трансформуватися в захворювання, яке відповідає критеріям РА. Вони також виключають деяких осіб з поліартритом, які повністю не відповідають критеріям, проте хвороба яких дуже нагадує РА і має схожий перебіг і відповідь на лікування.

В межах створення цієї настанови група з розробки настанови (ГРН) прийняла, що клінічна діагностика РА є важливішою порівняно з класифікаційними критеріями 1987 для РА², оскільки ранній стійкий синовіт, коли інші патології були виключені, має лікуватись як РА, щоб запобігти ушкодженню суглобів. Ідентифікація стійкого синовіту і відповідне раннє лікування є важливішим за те, чи задовольняє захворювання критеріям класифікації.³ Тому ГРН схиляється до того, щоб використовувати прагматичний підхід і брати до уваги усіх хворих з ранньою або розгорнутою стадією запального артрити, а інші основні патології виключити.

Таблиця 1.1 Огляд класифікаційних критеріїв ревматоїдного артрити згідно з ACR 1987

Хворі повинні відповідати чотирьом з семи критеріїв
- ранкова скутість, як мінімум протягом однієї години*
- набряк трьох або більше суглобів*
- набряк суглобів кистей*
- набряк симетричних суглобів*
- ерозії або декальцифікація на рентгенограмах кистей
- ревматоїдні вузлики
- ненормальний сироватковий ревматоїдний фактор
* Мають бути наявними, як мінімум, протягом шести тижнів

1.3 Частота захворювання і захворюваність

Перше дослідження, присвячене частоті поширеності РА у Великобританії, було опубліковане в 1961 р., коли Лоренс оцінив, що 1,1% населення Лея і Уенслідейлу мали РА.⁴ Застосовуючи критерії ACR,² Сіммонс з колегами прийшов до схожої цифри (0,8%) в дослідженні населення Норфолка.⁵ Зрештою, у Великобританії налічується приблизно до 400 000 осіб з цим захворюванням.

Розповсюдженість цього захворювання досить низька, що було продемонстровано при проведенні другого дослідження в Норфолку, яке показало розповсюдженість захворюваності на рівні 1,5 особи на 10 000 населення на рік для чоловіків і 3,6 особи для жінок.⁶ Це складає близько 12 000 осіб, яким щороку вперше встановлюється діагноз РА у Великобританії. Ці цифри також демонструють іншу особливість РА, яка пов'язана з тим, що загальна частота виникнення РА в 2-4 рази вище у жінок, ніж у чоловіків. Піковий вік захворюваності РА у Великобританії для представників обох статей складає близько 70 років, проте довгий «хвіст» по обох боках розподілу показує, що це захворювання може розвиватися в будь-якому віці.

ГРН поділяє РА на дві категорії за тривалістю захворювання: «рання стадія» (тривалість захворювання ≤ 2 років) і «розгорнута стадія» (тривалість захворювання > 2 років). Британське ревматологічне товариство також прийняло цей підхід при розробці своєї настанови.⁷ В межах раннього РА категорії підозрюваного стійкого синовіту або РА, або раннього запального артрити відносяться до хворих, діагноз яких все ще не з'ясований, проте які потребують направлення на огляд до спеціаліста або додаткові

обстеження. Вперше діагностований РА відноситься до хворих, у яких діагноз тільки що було встановлено, і зазвичай ними є хворі з раннім РА.

1.4 Принципи терапії

Медикаментозна терапія РА може розглядатися в двох напрямках. Перший – це покращення симптомів, серед яких основним пріоритетом для хворих є полегшення болю. Другий – це модифікація процесу захворювання, спрямована на уповільнення або зупинку рентгенологічного прогресування, яка тісно корелює з прогресуванням функціональних порушень.

Кінцевою метою терапії для хворого є досягнення ремісії захворювання. Ремісія захворювання визначається по-різному, включаючи бали нижче визначених рівнів за індексами активності захворювання (наприклад, DAS28 <2,6). Кожне визначення включає елементи відсутності ознак і симптомів активності захворювання та інші докази того, що прогресування захворювання було зупинено. Якщо ремісія не може бути досягнута, то метою терапії є мінімізувати активність захворювання для оптимізації шансів запобігання прогресивному ушкодженню суглобів з подальшою непрацездатністю. Чим довший період ремісії або чим менша активність захворювання, яка може бути досягнута, тим кращий довгостроковий прогноз. Якщо в цій настанові згадується тривалий контроль захворювання, то це передбачає як мінімум шість місяців ремісії або мінімальної активності захворювання.

Анальгетики і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗ), якщо вони не протипоказані, можуть допомогти в полегшенні болю. В межах класу НПЗ є група препаратів, які спочатку розроблялися з урахуванням безпечнішого шлунково-кишкового профілю. До них відносяться інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигенази-2). До ГРН звернулися з проханням оновити існуючу технологічну оцінку цих препаратів, однак, оскільки група була повідомлена про те, що в нещодавно опублікованій настанові NICE, присвяченій терапії остеоартрозу (ОА),^{7,8} це питання було розглянуто, група вважає, що рекомендації, згадані в нещодавно опублікованій настанові з ОА, можуть також відноситися і до терапії РА.

Традиційні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати (DMARD) включають метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорокін, лефлуномід та ін'єкції золота. Ці препарати можуть сприяти уповільненню руйнівного компонента процесу захворювання; проте їх точні механізми дії все ще є об'єктом досліджень.

Коментар робочої групи

Незважаючи на доведену ефективність, препарати золота на сьогодні практично не застосовуються в реальній клінічній практиці через високу частоту побічних ефектів (J.S.Smolen "EULAR RA management recommendations 2013: what is new?" - доповідь на конгресі EULAR 2013). Станом на 01.11.2013 р. препарати золота не зареєстровані в Україні.

Оптимальна послідовність застосування DMARD залишається предметом суперечок і також дискутується питання про те, чи слід хворим розпочинати лікування з комбінації різних терапій або з одного DMARD. ГРН вважає, що це є значним полем для детального аналізу економіки охорони здоров'я в спробі намагатися визначити, яка стратегія застосування DMARD є найбільш ефективною за витратами.

Була розроблена група препаратів під назвою «біологічні», оскільки вони складаються з моноклональних антитіл і розчинних рецепторів, які специфічно модифікують процес захворювання шляхом блокування молекул ключових білкових месенджерів (таких як цитокіни) або клітин (таких як В-лімфоцити). Розробка біологічних препаратів ґрунтується на дедалі значніших успіхах в розумінні патології захворювання. Ключові драйвери РА включають цитокіни, такі як фактор некрозу

пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Антагоніст рецептора ІЛ-1 під назвою анакінра був оцінений NICE, проте він був відхилений для застосування Національною Системою Охорони здоров'я, оскільки не є рентабельним.⁹ В процесі Розробка цієї настанови до ГРН звернулися з проханням оновити цю технологічну оцінку (див. розділ 7 цієї настанови – фармакологічна терапія).

Крім того, ГРН була повідомлена про те, що при розробці цієї настанови з РА проводилися інші одноразові і численні технологічні оцінки NICE, що стосуються біологічної терапії РА. Цими оцінками NICE є такі:

- Повторна оцінка застосування інгібіторів ФНП- α при РА (оновлення «Настанови із застосування етанерцепту і інфліксимабу для лікування ревматоїдного артриту»)¹. Його було опубліковано в жовтні 2007р., і з ним можна ознайомитися на сайті www.nice.org.uk/TA130
- Застосування ритуксимабу (зниження рівня В-лімфоцитів) для лікування ревматоїдного артриту.*^{7, 10}
- Застосування абатацепту (костимулюючий інгібітор, що попереджає активацію Т-лімфоцитів) для лікування ревматоїдного артриту.*^{7, 11}
- Технологічна оцінка, спрямована на послідовне застосування адаліумабу, етанерцепту та інфліксимабу, застосування цертолізумаб-пеголю і тоцилізумабу для лікування ревматоїдного артриту. Ці результати не були опубліковані під час розробки цієї настанови.

* Див. розділ 10 з приводу формулювання цих рекомендацій.

Коментар робочої групи

Станом на 01.11.2013р. лікарські засоби Абатацепт та Цертолізумаб в Україні не зареєстровані.

Анакінра – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Кінерет, який станом на 01.11.2013р. в Україні не зареєстровано.

1.5. Навантаження на здоров'я і ресурси

Ревматоїдний артрит може призводити до значного ряду ускладнень, що виникають у окремих хворих, осіб, що надають лікарську допомогу, Національної Системи Охорони здоров'я і суспільства в цілому. Економічний вплив цього захворювання включає:

- безпосередні витрати Національної Системи Охорони здоров'я і асоційованих служб підтримки охорони здоров'я
- опосередковані витрати економіки, включаючи ефекти настання ранньої смертності і втрати працездатності
- персональний вплив РА і наступних ускладнень на хворих та їх сім'ї

Хоча перебіг РА є неоднорідним і змінним, протягом двох років після встановлення діагнозу хворі починають відчувати помірну непрацездатність, а через 10 років 30% стають значно непрацездатними. Тривалість життя хворих з РА також скорочується. Наприклад, очікується, що 50-річна жінка з РА помре на чотири роки раніше, ніж 50-річна жінка без РА.

Приблизно одна третина хворих через це захворювання припиняє роботу через два роки після його появи, і ця кількість надалі зростає. Загальні витрати на РА у Великобританії, включаючи опосередковані витрати і витрати на непрацездатність, оцінюються на рівні 3,8-4,75 млрд. фунтів стерлінгів на рік.¹² Дослідження, проведене Національним товариством ревматоїдного артриту, показало, що коли хворий припиняє роботу через РА, то середня втрата продуктивності складає в еквіваленті 287 544 фунтів стерлінгів.^{7,13} Зрозуміло, що захворювання спричиняє величезні витрати для економіки Великобританії і гігантські витрати для самого хворого.

Коментар робочої групи

Відсутність даних про пов'язані з РА витрати для економіки України та неможливість оцінити економічну ефективність діагностично-лікувальних процедур в умовах вітчизняної системи охорони здоров'я потребують проведення досліджень фінансово-економічної ефективності окремих діагностичних та лікувальних заходів у хворих на РА.

1.6 Життя з РА

ГРН обговорила вплив РА на хворих з пацієнтами - представниками ГРН. Зрозуміло, що РА справляє вплив на більшість сфер життя людини. Сама оголошення діагнозу часто є шоком, а уражені артритом люди занепокоєні якістю життя при зростанні непрацездатності.

Якщо хворого з РА попросити назвати лише один симптом, який викликає найбільшу проблему, то це біль. І не завжди ці страждання можуть викликати співчуття з боку інших людей, особливо на ранніх стадіях захворювання, коли зовнішні прояви можуть бути мінімальними, що може призводити до появи у хворих відчуття ізоляції і депресії. Також складно може виявитися для хворих змиритися з наявністю у них РА, і прийняти те, що їх плани на майбутнє, які до встановлення цього діагнозу вважалися їм непорушними, можуть бути значно змінені.

РА потенційно змінює стосунки з іншими людьми, впливаючи на здатність залишатися на роботі, що, таким чином, позначається на фінансовому стані і незалежності хворого та його сім'ї. Обнадійливим є усвідомлення того, що, якщо діагноз був поставлений рано, а хворобу лікують із застосуванням ефективної терапії, то вірогідність виникнення непрацездатності є набагато меншою.

2. МЕТОДОЛОГІЯ**2.1 Мета**

Метою Національного центру співробітництва з хронічних захворювань (NCC-CC) є створення зручної для користування клінічної настанови, що ґрунтується на даних доказової медицини для Національної Служби Охорони (NHS) здоров'я в Англії і Уельсі, який:

- пропонує найкращі клінічні рекомендації щодо терапії і лікування ревматоїдного артриту (РА) у дорослих при наданні первинної і вторинної медичної допомоги
- ґрунтується на найкращих опублікованих клінічних і економічних доказах, разом із поважною експертною думкою
- бере до уваги вибір пацієнта і інформоване ухвалення рішень
- визначає основні компоненти надання медичної допомоги для лікування РА з боку NHS
- деталізує сфери невизначеності і суперечок, які вимагають проведення додаткових досліджень
- забезпечує вибір версій настанови для різних аудиторій

2.2 Сфера застосування

Цю настанову було розроблено відповідно до запиту від Департаменту Охорони здоров'я, який точно встановлює ті аспекти терапії РА, які мають бути включені або виключені.

Перед початком розробки цієї настанови сфера її застосування була розглянута із зацікавленими сторонами відповідно до процесу, встановленого NICE.^{1,7} Повна сфера застосування наведена в Додатку В.

2.3 Користувачі

Ця настанова призначена для використання такими особами або організаціями:

- усі працівники охорони здоров'я
- хворі з РА і особи, що здійснюють за ними догляд
- групи підтримки хворих
- уповноважені організації
- організації, що надають послуги.

2.4 Участь хворих з РА

NCC-CC намагається забезпечити поширення інформації про точки зору і вподобання хворих з РА і осіб, що здійснюють догляд за ними, на усіх етапах розробки цієї настанови. Це досягається шляхом:

- включення двох осіб з РА як представників від хворих до групи з розробки цієї настанови
- консультації з Програмою участі хворих і громадськості (PPIP), що входить до NICE, в процесі попередньої розробки і кінцевої валідації етапів проекту цієї настанови
- включення груп хворих як зареєстрованих зацікавлених осіб з метою створення цієї настанови

Коментар робочої групи

Необхідно створення Асоціації хворих на ревматичні хвороби, зокрема, на РА, в Україні, які могли б увійти на повноцінній основі до PARE (People with Arthritis/Rheumatism in Europe) у складі EULAR. Це знизить рівень соціальної дезадаптації таких хворих, підвищить рівень обізнаності (важлива вимога згідно концепції treat-to-target), та покращить умови надання їм медичної допомоги за рахунок міжнародних інституцій, що задіяні в діяльності EULAR.

2.5 Обмеження даної настанови

Ці обмеження є такими:

- У клінічній настанові NICE зазвичай не розглядаються питання надання послуг, організації або забезпечення (якщо тільки це не вказано в запиті від Відділення Охорони здоров'я).
- NICE в основному стосується служб охорони здоров'я, і тому рекомендації не передбачені для соціальних служб і сектора волонтерів. Проте це керівництво може розглядати важливі питання, пов'язані з тим, як клініцисти Національної Служби Охорони здоров'я взаємодіють з цими секторами.
- Як правило, це керівництво не розглядає рідкісні, комплексні, ускладнені або незвичайні стани.
- Неможливо при розробці клінічної настанови виконати широкий систематичний літературний огляд щодо усієї фармакологічної токсичності. NICE очікує на те, що це керівництво читатимуть разом із короткими характеристиками властивостей препаратів.

2.6 Інші роботи, пов'язані з даною настановою

Технологічні оцінки NICE, що стосуються цієї настанови:

- Адаліумаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування ревматоїдного артриту. (Настанова з оцінки технологій NICE 130; 2007)
- Ритуксимаб для лікування ревматоїдного артриту. (Настанова з оцінки технологій NICE 126; 2008)
- Абатацепт для лікування ревматоїдного артриту. (Настанова з оцінки технологій NICE 141; 2009)
- Цертолізумаб-пегільований (очікувана дата публікації – листопад 2009 р.)
- Алендронат, етидронат, ризедронат, ралоксифен і стронцію ранелат для первинної профілактики переломів, пов'язаних з остеопоротичною ламкістю, у жінок в постменопаузі. Настанова з оцінки технологій NICE. (Дата публікації має бути підтверджена)

Клінічні настанови, пов'язані з NICE:

- Остеоартроз: догляд за дорослими з остеоартритом і їх лікування. (Настанова з оцінки технологій NICE 59; 2008)
- Остеоартроз: оцінка ризику переломів і профілактика остеопоротичних переломів у осіб з високим ризиком (дата публікації має бути підтверджена)
- Гіпертензія: терапія гіпертензії у дорослих при первинній лікарській допомозі (Клінічна настанова NICE 34 (часткове оновлення CG18); 2006)
- Ліпідна модифікація: оцінка серцево-судинного ризику і модифікація ліпідів крові для первинної і вторинної профілактики серцево-судинного захворювання (Клінічна настанова NICE 67; 2008)

2.7 Вступна інформація

Розробка цієї клінічної настанови, що ґрунтується на даних доказової медицини, спирається на методи, описані в настанові NICE ¹ (www.nice.org.uk). Роль і сфера компетенції розробників узагальнені в Таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 Роль і сфера компетенції розробників	
Національний Центр співробітництва з хронічних захворювань (NCC-CC)	NCC-CC був створений в 2001 р. і знаходиться в Королівському Коледжі Лікарів (RCP). NCC-CC має повноваження, отримані від Національного інституту здоров'я і клінічного вдосконалення (NICE). Керівництво NCC-CC здійснює багатопрофесійна Партнерська Рада, що включає групи хворих і управління Національної Служби Охорони здоров'я.
Технічна група NCC-CC	Технічна група збиралася приблизно за два тижні до кожної зустрічі Групи з розробки Настанови (ГРН) і до її складу входять: <ul style="list-style-type: none"> • Голова ГРН • Клінічний консультант ГРН • Інформаційний спеціаліст • Науковий співробітник • Економіст охорони здоров'я • Менеджер проекту
Група з розробки настанови (ГРН)	ГРН збиралася щомісячно (з червня 2007 р. по липень 2008 р.) і включала у своєму складі мультидисциплінарну групу працівників охорони здоров'я і осіб з ревматоїдним артритом, які отримували підтримку технічної групи.

	Деталі про членів ГРН, включаючи представників хворих і професійні групи, представлені в таблиці членів ГРН на початку цієї настанови.
Група виконавчого управління проектом з розробки настанови (ГВУ)	ГВУ бере участь в здійсненні нагляду за усіма етапами створення цієї настанови. Вона також контролює якість настанови і відповідність запитам Відділення Охорони здоров'я і сфери застосування NICE. До складу ГВУ входять: <ul style="list-style-type: none"> • Директор NCC-CC • Асистент директора NCC-CC • Менеджер NCC-CC • Менеджер з питань впровадження NCC-CC • Технічна група NCC-CC
Формальне узгодження	Наприкінці процесу розробки настанови ГРН збирається для перегляду і узгодження рекомендацій, що містяться в настанові.
Члени ГРН не отримують особистої вигоди згідно настанови NICE. ¹ Реєстр наведено в Додатку Е.	

2.8 Процес розробки настанови

Основні етапи в процесі розробки настанови:

- Розробка клінічних питань
- Систематичний пошук даних доказової медицини
- Критична оцінка даних доказової медицини
- Об'єднання даних доказової медицини щодо економічних показників лікування
- Аналіз і синтез даних доказової медицини та складення рекомендацій
- Упорядкування формулювань даних доказової медицини
- Прийняття рекомендацій
- Структуризація і створення настанови
- Оновлення настанови.

Δ Розробка науково-обґрунтованих питань

Технічна команда складала проект певних клінічних питань, які охоплювали сферу директиви. ГРН і Керівник Проекту деталізували і схвалили ці питання, які наведені в Додатку А.

Δ Систематичний пошук даних доказової медицини

Спеціаліст у галузі інформатики розробляв стратегію пошуку для кожного питання. Ключові слова для пошуку були ідентифіковані ГРН. Крім того, економіст у сфері охорони здоров'я проводив пошук додаткових документів, що представляють економічні показники або містять деталізовану роботу за економічними показниками (наприклад, моделювання). Роботи, які були опубліковані або прийняті для публікації в рецензованих наукових журналах, розглядалися ГРН як дані доказової медицини. Паперові тези конференцій і не англомовні роботи були виключені з досліджень.

Кожне клінічне питання потребувало відповідного дизайну дослідження, для якого були встановлені пріоритети в стратегії дослідження, але стратегія не була обмежена виключно цими типами дослідження. Науковий співробітник або економіст сфери охорони здоров'я ідентифікували відповідні назви і резюме з результатів пошуку для кожного клінічного питання, і були отримані повні документи. Списки виключення генерувалися для кожного питання разом з поясненням для виключення. Списки виключення були представлені ГРН. Критеріями виключення, що використовувалися в цій настанові, були дослідження, які включали «невідповідну британській популяцію». Популяціями, що розглядаються як «відповідні британській», були популяції Західної Європи, Північної Америки, Канади, Австралії і Нової Зеландії. Див. Додаток А для деталей пошуку в літературі.

Δ Оцінка даних доказової медицини

Науковий співробітник або економіст сфери охорони здоров'я на адекватному рівні критично оцінювали повні документи. Загалом з авторами не встановлювався формальний контакт, проте були *спеціальні* випадки, коли це вимагалось для роз'яснення певних деталей. Контрольні списки для критичної оцінки були зібрані для кожного повного документа. Один науковий співробітник проводив критичну оцінку і екстракцію даних. Дані ретельно розглядалися ГРН на предмет правильності і завершеності.

Усі процедури повністю відповідають:

- Методології NICE, як детально описано в настанові ¹
- Документу Гарантії якості NCC-CC і схемі систематичного огляду.

Δ Дані доказової медицини щодо економічних показників лікування

Опубліковані економічні визначення були відновлені, оцінені і розглянуті з кожного питання в настанові. Були включені повні економічні оцінки, які є дослідженнями, що порівнюють загальні наслідки різних втручань для здоров'я, а також їх вартість. Аналізи витрат і аналіз витрат-наслідків, які не оцінюють загальне поліпшення здоров'я, не були включені.

Оцінки, що проводяться в контексті країн, які не входять до ОЕКР, були також виключені, оскільки витрати і способи медичного обслуговування навряд чи можуть бути перенесені на Державну Службу Охорони Здоров'я Великобританії.

Області для моделювання економічних показників лікування були узгоджені ГРН після формування клінічних питань. Економіст сфери охорони здоров'я розглянув клінічні питання з позиції можливого застосування моделювання економічних показників лікування, і ці пріоритети були узгоджені з ГРН.

Економіст сфери охорони здоров'я виконав додатковий пошук літератури, щоб отримати додаткові дані для моделювання. Припущення, дані і структури моделей були пояснені і узгоджені членами ГРН під час зустрічей, вони прокоментували наступні перегляди.

Δ Виділення і синтезування даних доказової медицини та складення рекомендацій

Дані з кожного повного документа були виділені в таблицю даних і синтезовані у формулювання доказової постанови до того, як бути представленим ГРН. Ці дані потім розглядалися ГРН і використовувалося як основа, на якій можна сформулювати рекомендації. Критерії для оцінки доказовості наведені в Таблицях 2.1 і 2.2.

Таблиці даних доказової медицини доступні онлайн на

www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e=271

Δ Упорядкування формулювань даних доказової медицини

Таблиця 2.2 Рівні доказовості інтервенційних досліджень¹	
Рівень доказовості	Тип доказовості
1++	Високоякісні метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком похибки вимірювання.
1+	Добре організовані метааналізи, систематичні огляди РКД або РКД з низьким ризиком похибки вимірювання.
1-	Метааналізи, систематичні огляди РКД або РКД з високим ризиком похибки вимірювання.*
2++	Високоякісні систематичні огляди досліджень випадок-контроль або когортних дослідження. Високоякісне дослідження випадок-контроль або когортне дослідження з дуже низьким ризиком викривлення або похибки вимірювання і високою вірогідністю того, що залежність є причинною.
2+	Добре організовані дослідження випадок-контроль, або когортне дослідження з низьким ризиком викривлення, похибки вимірювання або випадковості, і помірною вірогідністю того, що залежність є причинною.

2-	Дослідження випадок-контроль або когортне дослідження з високим ризиком викривлення, похибки вимірювання або випадковості, і значним ризиком того, що залежність не є причинною *
3	Неаналітичні дослідження (наприклад, історії хвороби, опис серії випадків).
4	Думка експерта, формальна згода.
Дослідження з рівнем доказовості '1' не повинні використовуватися за основу для створення рекомендацій.	

Таблиця 2.3 Рівні доказовості для діагностичних досліджень ¹	
Рівень доказовості	Тип доказовості
Ia	Систематичний огляд (з однорідністю ³) досліджень рівня 1 ^b
Ib	Дослідження рівня 1 ^b
II	Дослідження рівня 2 ^c Систематичні огляди досліджень рівня 2
III	Дослідження рівня 3 ^d Систематичні огляди досліджень рівня 3
IV	Згода, звіти експертного комітету або думки і/або клінічний досвід без явної критичної оцінки; або доклінічні дослідження чи «основні принципи», що ґрунтуються на фізіології
<p>^a Однорідність означає, що немає жодних або є незначні зміни в напрямках і ступенях результатів між окремими людьми, які включені в систематичний огляд.</p> <p>^b Дослідження рівня 1 – дослідження, які використовують замасковане порівняння аналізу із затвердженим початковим еталоном (золотий стандарт) у вибірці пацієнтів, яка відображає популяцію, якою б застосовувався аналіз.</p> <p>^c Дослідження рівня 2 – дослідження, в яких є тільки одне з нижченаведеного :</p> <ul style="list-style-type: none"> • вузька популяція (вбірка не відображає популяцію, в якій застосовувався б аналіз) • поганий початковий еталон (визначений так, що 'аналіз' включений в 'еталон', або де 'аналіз' справляє вплив на 'еталон') • порівняння між аналізом і початковим еталоном, яке не є замаскованим • дизайн випадок-контроль. <p>^d Дослідження рівня 3 – дослідження, в яких є принаймні дві з особливостей, перелічених для досліджень рівня 2:</p>	

Δ Узгодження рекомендацій

ГРН використовувала формальні методики згоди для:

- гарантії того, що рекомендації відображають доказову основу
- схвалення рекомендацій, що ґрунтуються на меншій доказовій базі або екстраполяціях з інших ситуацій
- досягнення консенсусу в рекомендаціях, з невідповідною доказовою базою.

- обговорення суперечливих питань і завершення рекомендацій.

ГРН також досягла домовленості щодо:

- рекомендацій як ключових пріоритетів для виконання
- п'яти ключових рекомендацій дослідження
- алгоритмів.

При розподілі за пріоритетами ключових рекомендацій для виконання ГРН взяла до уваги такі критерії:

- високий клінічний вплив
- високий вплив на зниження варіацій на практиці
- ефективніше використання ресурсів державної служби охорони здоров'я
- можливість швидшого досягнення критичних точок алгоритму лікування хворого.

Контрольні критерії для цієї настанови будуть встановлені для NICE після публікації з метою забезпечення підтвердження областей для аудиту, відповідно до ключових рекомендацій для виконання.

Δ Структуризація і створення настанови

Керівництво розділено на розділи для зручності читання. Кожен розділ має схоже розташування і містить:

- *Клінічний вступ:* містить стисле обґрунтування і описує поточний клінічний контекст.
- *Методологічний вступ:* описує будь-які проблеми або обмеження, які були очевидні при обробці доказової основи. Точкова оцінка (ТО) і довірчі інтервали (ДІ) вказані для усіх результатів в таблицях даних, доступних на www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e=271. Крім того, в межах настанови ТО і ДІ цитуються в зведених таблицях даних, які включені в ключові пріоритети для виконання. За відсутності зведеної таблиці ТО і ДІ надаються в описовій частині тексту, коли результат додає щось до тексту і формує відмінну рису. Вони можуть бути основними або вторинними результатами, які мали особливе значення для ГРН при обговоренні рекомендацій. Пояснення, за відсутності цитування усіх статистичних результатів, мають бути спрямовані на забезпечення створення легкої для сприйняття та «зручної» настанови, що балансує між статистичними даними і цікавістю для читача.
- *Формулювання даних:* забезпечує синтез доказової бази і зазвичай описує те, що дані показують відносно результатів, що викликають цікавість. І там, де формулювання даних громіздке, ГРН спробувала звести їх в корисне резюме.
- *Економічні показники охорони здоров'я:* представляють, за можливості, короткий огляд доказової основи ефективності витрат або будь-яке економічне моделювання.
- *Від даних до рекомендацій:* викладає пояснення ухвалення рішення ГРН, що забезпечує прозорий і явний документальний рух від *даних* до розвитку рекомендацій.
- *Рекомендації:* забезпечують незалежні, практично орієнтовані рекомендації.
- *Таблиці даних:* не публікуються як частина повного настанови, але доступні онлайн на www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e=271. Вони описують всебічні деталі первинних даних, які розглядаються під час написання кожного розділу.

Перший проект версії настанови був складений технічною командою відповідно до рішень ГРН, який включав внесок окремих членів ГРН в їх експертних областях, і був відредагований з метою однорідності стилю і термінології. Потім, до публікації, керівництво було представлено для консультації офіційній громадськості і зацікавленим особам. Зареєстровані зацікавлені особи для цієї настанови зазначені на веб-сайті NICE, www.nice.org.uk. Редакційну відповідальність за повне керівництво покладено на ГРН.

Різні версії настанови наведено в Таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 Різні версії настанови	
Повна версія	Деталі рекомендацій, підтримувальна доказова база і думки експертів ГРН. Видано NCC-CC. Доступно на www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx? e=271
Версія NICE	Документує рекомендації без будь-яких підтверджуючих даних. Доступно на www.nice.org.uk
«Коротка настанова»	Скорочена версія. Доступна на www.nice.org.uk
«Настанова, що містить роз'яснення NICE»	Допоміжна версія рекомендаційної настанови. Доступно на www.nice.org.uk

Δ Оновлення настанови

Пошуки в літературі повторювалися для усіх питань, що ґрунтуються на доказах, наприкінці процесу розробки ГРН, дозволяючи розглядати будь-які відповідні роботи, опубліковані аж до 13 червня 2008 р. Майбутні уточнення настанови враховуватимуть дані, опубліковані після цієї дати закінчення відбору даних.

Після публікації, відповідно до настанови NICE подасть запит, щоб Національний центр співробітництва з хронічних захворювань визначив, чи розвивалася суттєво доказова база, щоб змінити рекомендації настанови і вимагати оновлення.

2.9 Правове застереження

Медичні працівники повинні використовувати клінічну оцінку, знання і досвід, вирішуючи, чи є адекватним використання настанови. Процитовані тут рекомендації є керівним принципом і, можливо, не відповідають використанню в усіх ситуаціях. Рішення прийняти будь-яку з рекомендацій, процитованих тут, має бути ухвалене практиком з огляду на обставини конкретного пацієнта, побажання пацієнта, клінічну експертизу і ресурси.

NCC-CC заперечує будь-яку відповідальність за збиток, що виникає при використанні або невикористанні цієї настанови і літератури, що використовується на підтримку цієї настанови.

2.10 Фінансування

Національний центр співробітництва з хронічних захворювань (NCC-CC) був уповноважений Національним інститутом здоров'я і клінічної кваліфікації (NICE) розробити цю настанову.

3. КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВИ

3.1 Ключові пріоритети для виконання

Направлення на спеціалізоване лікування

Направляти на консультацію до спеціаліста будь-яку людину при підозрі на стійкий синовіт невстановленої етіології. Направляти терміново, якщо має місце будь-який з таких моментів:

- ураження дрібних суглобів кистей або стоп
- ураження більше одного суглоба
- тривалість від початку симптомів до звернення за медичною допомогою становить три і більше місяців.

Хвороробо-модифікуючі і біологічні препарати

- Людям з нещодавно діагностованим активним РА як лікування першої лінії пропонують комбінацію DMARDs (включаючи метотрексат і мінімум ще один інший DMARD, плюс глюкокортикоїди коротким курсом), яку призначають якомога раніше, ідеально протягом трьох місяців від початку стійких симптомів.
- Людям з нещодавно діагностованим РА, яким комбінована терапія DMARD не підходить*, розпочати монотерапію DMARD, з акцентом на швидкому підвищенні дози до клінічно ефективної, а не на виборі DMARD.
- У хворих з раннім РА, які отримують комбіновану терапію DMARD і у яких були досягнуті стійкі і задовільні показники контролю хвороби, обережно намагатися зменшити дози лікарських засобів до рівнів, які все ще забезпечують контроль захворювання.

* Наприклад, через супутню патологію або вагітність, під час яких протипоказані окремі препарати.

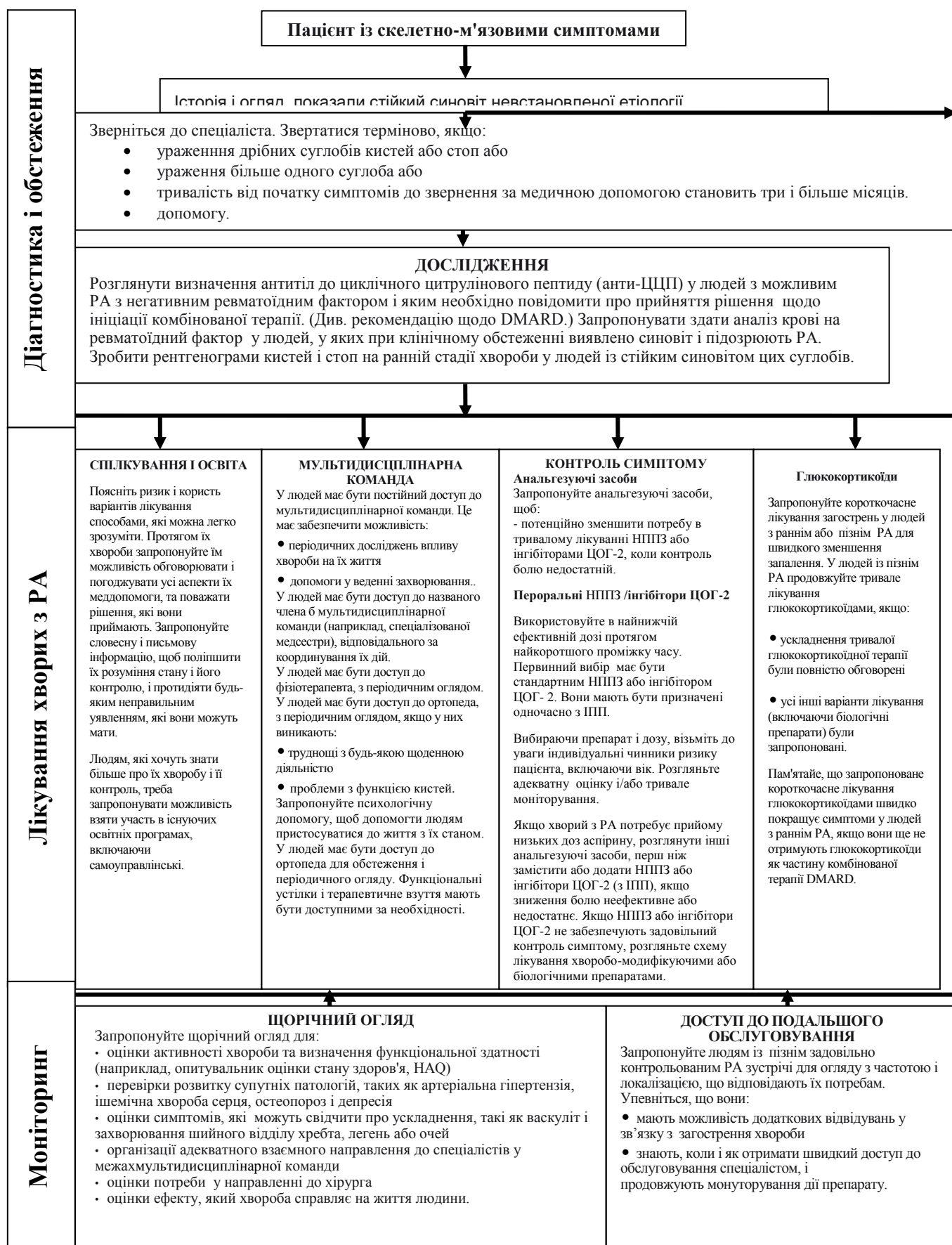
Моніторингування хвороби

У хворих з активним раннім РА, визначати рівень С-реактивного білку (СРБ) і ключові компоненти активності хвороби (використовуючи сумарний індекс, такий як DAS28) щомісячно, поки лікування не призведе до контролю хвороби на рівні, раніше узгодженому з хворим на РА.

Мультидисциплінарна команда

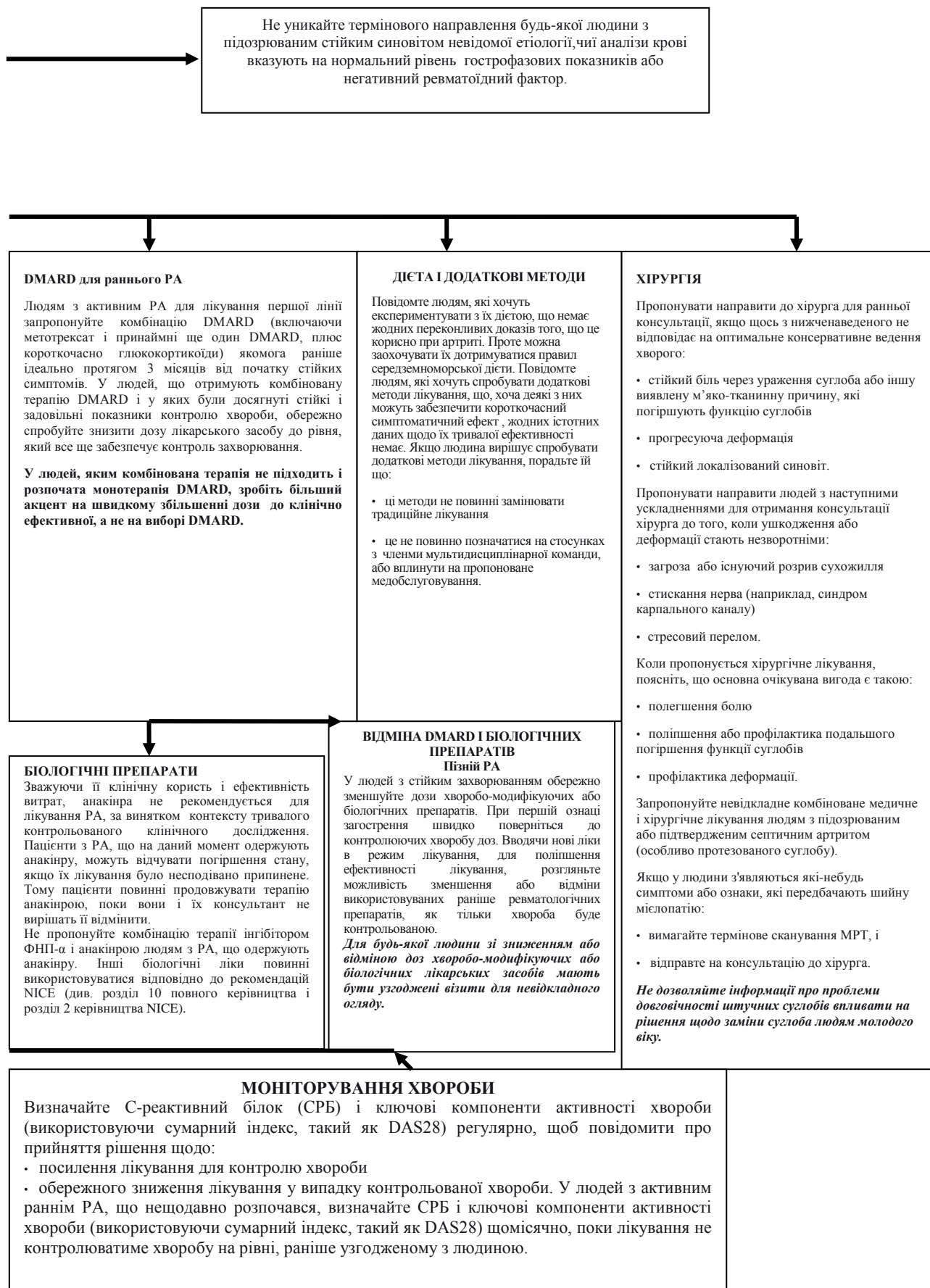
У хворих з РА має бути доступ до кожного члена мультидисциплінарної команди (наприклад, спеціалізована медсестра), відповідального за координування їх медобслуговування.

3.2 Алгоритм



Малюнок 3.1 Діагностика і лікування ревматоїдного артриту

Визначення: ранній РА = тривалість хвороби < 2 років; пізній РА = тривалість хвороби > 2 років



РЕКОМЕНДАЦІЇ

4. НАПРАВЛЕННЯ, ДІАГНОСТИКА І ОБСТЕЖЕННЯ

4.1 Направлення до лікаря-спеціаліста

4.1.1 Клінічний вступ

Ключовий момент ранньої діагностики раннього РА – виявлення синовіту. Це запалення синовіальної оболонки, яка вкриває внутрішню поверхню синовіальних суглобів (більшість суглобів організму). Запалення проявляється безпосередньо болем, набряком, підвищенням температури і втратою функції ураженого суглоба. Суглоби також будуть скутими, неначе рухи у них відбуваються через опір, особливо уранці, але іноді також і ввечері. Інколи суглоби можуть також червоніти, але це не характерно для РА, і один червоний гарячий набряклий суглоб треба завжди лікувати як інфікований, поки не буде доведено протилежне. Розповсюджений синовіт може також викликати системні симптоми запалення, з нездужанням, лихоманкою, пітливістю, втратою маси тіла. Усі ці симптоми і ознаки можуть бути присутніми меншою або більшою мірою у хворого з раннім РА.

Початковий тригерний механізм для ревматоїдного артриту невідомий. Незалежно від того, що ініціює запалення, це призводить до різкого збільшення кровотоку до суглоба з підвищенням температури в результаті (і інколи почервонінням). Згодом кількість кровоносних судин у синовії помітно збільшується, закріплюючи підвищення температури суглоба. Внутрішня оболонка суглоба складається з клітин, так званих синовіоцитів, і зазвичай їх тільки два – три шари. Половина цих клітин виробляє зволожуючу і поживну синовіальну рідину, яка формує тонкий в'язкий шар в нормальному суглобі. При запаленні збільшення розміру і кількості синовіоцитів, а також синтез синовіальної рідини помітно збільшуються. Така комбінація збільшення кількості синовіальної рідини і проліферація синовіальної оболонки призводить до набряку суглобу, при пальпації відчувається його м'якість. У м'яких тканинах і кістці навколо суглоба є багато рецепторів болю, і їх подразнення набряком та іншими подразниками призводить до болю. Біль та набряк призводить до втрати функції суглобу.

Головне завдання для неспеціалістів – якнайшвидше розпізнати синовіт. Це означає виявлення підвищення температури суглоба, набряку, болю, втрати функції, ранкової скутості та системних особливостей запалення. У контексті ревматоїдного артриту, якщо деякі з цих ознак і симптомів наявні в малих суглобах, то поріг виявлення для того, щоб припускати РА, значно знижується. Деякі автори вважають, якщо стискання п'ястково-фалангових або плесне-фалангових суглобів, що спричиняє біль, є достатнім, щоб викликати занепокоєння.^{7,14}

Колеги з первинної медичної допомоги стикаються з багатьма труднощами у виявленні раннього РА, особливо коли він може спочатку бути представлений значною кількістю варіантів. У багатьох пацієнтів спостерігаються скелетно-м'язові болі і больові відчуття, і навіть докази синовіту, але тільки мала частина прогресуватиме до ревматоїдного артриту. При рівні захворюваності ідіопатичним запальним артритом, що становить приблизно 2 на 10 000 в популяції,^{5,7} терапевт зі списком хворих 2000 пацієнтів бачитиме один новий випадок РА приблизно кожні 2 роки. Інші проблеми для терапевтів включають:

- необхідність ідентифікувати відносно рідкісний стійкий синовіт у пацієнтів, які потребують невідкладних втручань, з усіх інших дуже частих причин скелетно-м'язового болю
- нестачу чутливих і специфічних діагностичних аналізів. Якщо у пацієнта дуже швидко розвивається поліартрит, встановлюється клінічний діагноз і розвиваються патологічні результати, а також біль і інвалідність, це зазвичай закінчиться швидким направленням до

лікаря-спеціаліста вторинної меддопомоги. Цей тип початку мало поширений, у більшості пацієнтів набагато більш характерний безсимптомний початок, або рецидивуючий початок, коли хвороба може наставати і зменшуватися в нападах перш, ніж стати сталою. Тому більшість пацієнтів представляють собою діагностичну дилему на ранніх стадіях хвороби.

Коментар робочої групи

Для ранньої верифікації синовіту (основної ранньої ознаки РА) слід надати можливість лікарям-ревматологам використовувати в клінічній практиці високочутливий та досить простий в технічному виконанні ультразвуковий метод дослідження уражених суглобів (M. Dougados, V. Devauchelle-Pensec, J.F. Ferlet. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound.- Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 5665-5671.).

- Лабораторні результати і рентгенологічні дані можуть бути в нормі на ранніх стадіях, навіть у хворих з вірогідним РА, особливо якщо він уражає тільки дрібні суглоби. В більшості випадків ключові навички для ідентифікації – це клінічні можливості виявлення синовіту, що не завжди є достовірним, навіть для спеціалістів.
- Деякі пацієнти зі стійким раннім синовітом можуть отримати користь від НППЗ або анальгезуючих засобів, але це може спонукати як пацієнта, так і терапевта до помилкового почуття безпеки відносно впливу, який ліки справляють на хворобу.

Ще однією проблемою у пацієнтів з раннім синовітом, що отримують лікування, є затримка людини з симптомами, яка представляє їх терапевтові вперше. Останні дослідження припустили, що це складає велику частину затримок у хворих з РА, які бачать спеціаліста вперше, при порівнянні з затримками до огляду людини терапевтом.¹⁵ Люди з синовітом можуть накопичувати порушення в суглобах до огляду будь-яким представником медичної професії, і тому інформаційна кампанія охорони здоров'я зобов'язана звернути на це увагу. Проте терапевти можуть все ще затримати направлення до лікаря-спеціаліста, тому що симптоми можуть бути невизначеними, або ознаки синовіту важко ідентифікувати, або позитивні реакції на анальгезуючі засоби і НППЗ призводять до помилкового почуття безпеки. В іншому місці в цій настанові буде зроблено посилання на потребу ініціювати DMARD в 3-місячному вікні можливостей, яке забезпечить величезну різницю в довготривалих результатах (Див. розділ 7.3.13). Це висуває на перший план потребу в:

- ознайомленні широкого загалу про симптоми і ознаки синовіту так, щоб вони могли відвідати свого терапевта раніше, і
- продовженні спроби закріпити у терапевтів (та інших лікарів, які можуть зустріти ранній РА, таких як травматологи) необхідність в швидкому направленні до лікаря-спеціаліста.

Ці проблеми обумовлюють такі запитання:

- Чи існують будь-які клінічні особливості симптомів або ознак запального артрити, де повинні реєструватися прогностичні проблеми, і пацієнт буде швидко направлений для надання вторинного медобслуговування?
- Якщо такі ознаки і симптоми очевидні, чи існують будь-які дані, щоб запропонувати часові межі для такого направлення до лікаря-спеціаліста?

4.1.2 Клінічний методологічний вступ

Ми проводили пошук досліджень, в яких досліджувалися клінічні симптоми, які повинен розпізнати неспеціаліст, щоб звернутися за медобслуговуванням до спеціаліста, і те, як швидко направлення до лікаря-спеціаліста має відбутися з огляду впливу на симптоми, порушення суглобів, функцію і якість життя у пацієнтів з раннім

недиференційованим запальним артритом. Були вибрані усі типи дослідження з популяцією, відповідною британській.

Були знайдені тринадцять досліджень¹⁵⁻²⁷, які відповідали критеріям. Усі дослідження були перевірені методологічно. Деякі з досліджень були діагностичними дослідженнями, і в них був елемент прогностичного дизайну; вони оцінювали, на підставі яких клінічних симптомів можна було визначити пацієнтів, у яких продовжував розвиватися РА (і відповідали критеріям Американської колегії ревматологів (ACR)), по завершенні принаймні одного року після того, як аналіз був виконаний.

Δ Клінічні симптоми

Були знайдені одне когортне дослідження¹⁶ і 12 досліджень серії випадків (проспективних)^{17-25,28,29}, які відповідали критеріям, за клінічними симптомами яких неспеціаліст повинен розпізнати направлення до вузького спеціаліста. Усі дослідження були перевірені методологічно.

Когортне дослідження¹⁶ розглядало на предмет клінічних симптомів пацієнтів N=474 з артритичними симптомами, які відвідували клініку раннього артриту порівняно із звичайною клінікою, і спостереження за цими пацієнтами здійснювалося протягом 1 року.

12 досліджень серії випадків розглядали на предмет клінічних симптомів пацієнтів з раннім запальним артритом, і в деяких дослідженнях спостереження за цими пацієнтами здійснювалося для контролю особливостей тих із них, у кого продовжував розвиватися РА. Дослідження відрізнялися відносно:

- об'єму вибірки (діапазон: від N=41 до N=903)
- тривалості дослідження (діапазон: час не вказаний, 1-8 років).

Δ Вибір часу направлення до лікаря-спеціаліста

Було знайдено три ретроспективні дослідження серії випадків^{15,26,27}, які розглядали оптимальний вибір часу направлення до лікаря-спеціаліста у пацієнтів з РА. Перше дослідження серії випадків²⁶ розглянуло вплив раннього порівняно із пізнім направленням до лікаря-спеціаліста у пацієнтів N=200. Друге дослідження серії випадків²⁷ розглянуло вплив затримки направлення до лікаря-спеціаліста і запуску терапії DMARD у пацієнтів N=198. Третє дослідження серії випадків¹⁵ розглянуло затримку за часом направлення до лікаря-спеціаліста і причини затримки пацієнтів N=169.

4.1.3 Методологічний вступ для економічних показників лікування

Досліджень з економічними показниками лікування знайдено не було.

4.1.4 Оцінка клінічних даних

Δ Клінічні ознаки

Таблиця 4.1 Симптоми			
Дослідження	Група пацієнтів	Застосування	Клінічні ознаки
1 дослідження серії випадків ¹⁸ Рівень Ib	З раннім ЗА*, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності РА від інших порушень (РА на відміну від не РА)	Більша кількість болючих (в середньому 9,9 порівняно з 6,0) і набряклих суглобів (в середньому 7,9 порівняно з 4,4)
1 дослідження серії випадків ¹⁹ Рівень 3	З раннім ЗА	Направлення з підозрою на РА	Будь-яке припухання суглобів (значна асоціація; відношення правдоподібності, ВП 8,2;

			p=0,004)
		Прогностичний чинник для направлення і встановлення діагнозу РА	Ранкова скутість (не є прогностичним чинником)
1 дослідження серії випадків ²⁰ Рівень 3	З раннім ЗА	Ознаки наявні	Клінічний синовіт (14%) Критерії діагностики РА (56%)
1 дослідження серії випадків ²³ Рівень II	З дуже раннім стійким ЗА	Наявні загальні ознаки	Біль у суглобах кистей рук (97%) і велика тривалість ранкової скутості (в середньому 44 хв.)
1 дослідження серії випадків ²⁴ Рівень II	З НПА, у яких розвинувся РА	Ознаки наявні	Більш високі вихідні кількості суглобів (значення не представлене)
		Предиктори розвитку РА	Біль/ у дрібних суглобах (1-й рік: ВШ 0,63; 95% ДІ від 0,27 до 1,46; p=0,0289); кількість набряклих дрібних суглобів (1-й рік: ВШ 2,93; 95% ДІ від 1,06 до 8,10; p=0,0041); Незначуще через 3 і 5 років).
1 дослідження серії випадків ²⁵ Рівень Ib	З раннім ЗА	Встановлення відмінності ЗА від станів, не пов'язаних з ЗА (ознаки, що відмічаються сімейними лікарями і МРК*, вважаються найбільш важливими)	Відмінність: відзначається сьогодні або відзначалася раніше ранкова скутість або після відпочинку (сімейні лікарі: ВШ 12,7; 95% ДІ від 3,6 до 45,8; p=0,0001 і МРК: ВШ 5,0; 95% ДІ від 1,7 до 14,7; p<0,003); виявлений набряк суглобів (сімейні лікарі: ВШ 39,4; 95% ДІ від 7,4 до 208; p=0,0001 і МРК: ВШ 16,4; 95% ДІ від 5,1 до 53,3; p=0,0001)
			Не встановлено відмінності за: болем у суглобах, набряком суглобів, болючістю при пальпації суглобів, почервонінням, підвищенням температури суглобівпечінням
1 дослідження серії випадків ²⁹ Рівень II	Підозрюваний артрит	Предиктори розвитку РА	Ранкова скутість (значна для кожної з 3 категорій згідно з ВАШ: при ВАШ >90 ВШ 9,4; 95% ДІ від 3,0 до 28,7; p<0,001); болючі і набряклі суглоби (>10 ВШ 2,8; 95% ДІ від 1,1 до 7,6; p=0,038)
1 дослідження серії випадків ²⁸ Рівень III	З НА*, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності від тих, у кого не розвинувся РА	Більш високий % хворих відповідає ознакам РА: МРТ синовіт (100% порівняно з 40%); МРТ синовіт або МРТ ерозія (100% порівняно з 50%); МРТ синовіт і МРТ ерозія (64% порівняно з 13%);

			МРТ синовіт і МРТ ерозія і сцинтиграфія (45% порівняно з 0%)
--	--	--	--

* ЗА = запальний артрит; НПА = недиференційований поліартрит; НА = недиференційований артрит; МРК = медсестра ревматологічного кабінету

Таблиця 4.2 Картина і місце розвитку артриту			
Дослідження	Група пацієнтів	Застосування	Клінічні ознаки
1 когортне дослідження ¹⁶ Рівень 2+	З раннім артритом	Наявні загальні ознаки (клініка раннього артриту порівняно зі звичайною амбулаторною групою)	Асиметричний артрит атипової форми (28% і 22%), моноартрит або олігоартрит (30% і 25%)
1 дослідження серії випадків ¹⁸ Рівень Ib	З раннім ЗА, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності РА від інших порушень (РА на відміну від не РА)	корисно: значне інтенсивніше ураження рук – біль або опухання набряксуглобів зап'ястка або пальців (89,% порівняно з 60%; p=0,0006)
			корисно: біль (ВАШ*) і біль або набряк ПлФ* суглобів
1 дослідження серії випадків ¹⁹ Рівень 3	З раннім ЗА	Ознаки наявні	набряклі суглоби, в основному на кистях (66%) або коліні (18%)
		Прогностичний чинник для направлення і встановлення діагнозу РА	Не є прогностичними чинниками: обмеження набряку суглобів кистями рук або пальцями
1 дослідження серії випадків ²⁰ Рівень 3	З раннім ЗА, у яких розвинувся РА	Ознаки наявні при першому візиті/первинному огляді	17% - ураження колін 100% - симетричний синовіт дрібних суглобів кистей рук і стоп
1 дослідження серії випадків ²³ Рівень II	З дуже раннім стійким ЗА	Наявні загальні ознаки	Симетричний артрит (49%)
1 дослідження серії випадків ²⁵ Рівень Ib	З раннім ЗА	Встановлення відмінності ЗА від станів, не пов'язаних з ЗА (ознаки, що відмічаються сімейними лікарями і МРК*, вважаються найбільш важливими)	Не встановлюються відмінності: ознаки ураження ПяФ*/ПлФ суглобів
1 дослідження серії випадків Рівень II	Підозрюваний артрит	Предиктори РА, що розвивається	Суглобові симптоми в дрібних суглобах кистей/стоп (ВШ 1,8; 95% ДІ від 1,1 до 3,1; p=0,024), асиметрична локалізація уражених суглобів (дані не представлені) і локалізація уражених суглобів на верхніх і нижніх кінцівках одночасно (ВШ 3,5; 95% ДІ від 1,7 до 7,5; p=0,001)

ВАШ = візуальна аналогова шкала; ПлФ = плеснефаланговий; ПяФ = п'ястнофаланговий

Таблиця 4.3 Функція			
Дослідження	Група пацієнтів	Застосування	Клінічні ознаки
1 дослідження серії випадків ¹⁹ Рівень 3	З раннім ЗА	Прогностичний чинник для направлення і діагнозу РА	Прогностичний чинник: обмеження при повному стисканні кисті в кулак (ВП)

			направлення 6,1; $p=0,013$; ВП діагностики 10,3; $p=0,001$), а також обмеження згинання пальців (дані не представлені)
			Не є прогностичним чинником: загальні запитання про повсякденну функцію
1 дослідження серії випадків ²³ Рівень II	З дуже раннім стійким ЗА	Наявні загальні ознаки	Позитивний результат тесту на стискання ПяФ суглобів (68%)
1 дослідження серії випадків ²⁵ Рівень Ib	З раннім ЗА	Встановлення відмінності ЗА від станів, не пов'язаних з ЗА (ознаки, що відмічаються сімейними лікарями і МРК*, вважаються найбільш важливими)	Не встановлено відмінності: втрата функції і зменшений діапазон рухів

* МРК = медсестра ревматологічного кабінету

Дослідження	Група пацієнтів	Застосування	Клінічні ознаки
1 когортне дослідження 16 Рівень 2+	З раннім артритом	Наявні загальні ознаки (клініка раннього артриту порівняно зі звичайною амбулаторною групою)	Ерозії при первинному огляді (25% і 28%); гострий артрит (54% і 39%)
1 дослідження серії випадків ¹⁸ Рівень Ib	З раннім ЗА, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності РА від інших порушень (РА на відміну від не РА)	13% ерозії; 21% ознаки неерозивного ураження суглобів (в основному, набряк м'яких тканин); середній індекс Ларсена 3,5; гострий прояв симптомів (більшість хворих)
1 дослідження серії випадків ²⁸ Рівень III	З НА*, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності від тих, у кого не розвинувся РА	Більш високий % хворих відповідає ознакам РА: рентгенологічний індекс Ларсена ступінь 1 (36% порівняно з 3%); МРТ ерозій (64% порівняно з 23%); сцинтиграфія (64% порівняно з 25%) Не встановлена відмінність: РФ+ (схожий в обох групах; 36% порівняно з 33%)

Дослідження	Група пацієнтів	Застосування	Клінічні ознаки
1 дослідження серії випадків ¹⁸ Рівень Ib	З раннім ЗА, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності РА від інших порушень (РА на відміну від не РА)	47% порівняно з 33% були РФ+ Не практично (статистично незначуще): ШОЕ* і СРБ*

1 дослідження серії випадків ¹⁹ Рівень 3	3 раннім ЗА	Прогностичний чинник для встановлення діагнозу РА	1 або більше лабораторних параметрів: ШОЕ, СРБ або РФ (дані не представлені)
1 дослідження серії випадків ²³ Рівень II	3 дуже раннім стійким ЗА	Предиктори стійкого ЗА	Не є предикторами: запальні маркери
1 дослідження серії випадків ²⁴ Рівень II	3 НПА, у яких розвинувся РА	Предиктори розвитку РА	Предиктори: антинуклеарні антитіла (3-й рік: ВШ 1,35; 95% ДІ від 0,26 до 7,17; p=0,0059 і 5-й рік: ВШ 2,1; 95% ДІ від 0,35 до 12,34; p=0,0101); ШОЕ (5-й рік: ВШ 3,55; 95% ДІ від 1,2 до 10,5; p=0,04) Не є предиктором: РФ; ШОЕ (3-й рік)
1 дослідження серії випадків ²⁹ Рівень II	Підозрюваний артрит	Предиктори розвитку РА	Рівні СРБ (<50 мг/л ВШ 5,0; 95% ДІ від 2,0 до 12,1; p=0,00); РФ+ (ВШ 2,3; 95% ДІ від 1,2 до 4,2; p=0,009); анти-ЦЦП+ (ВШ 9,1; 95% ДІ від 4,2 до 15,8; p<0,001)
1 дослідження серії випадків ²⁸ Рівень III	3 НА, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності від тих, у кого не розвинувся РА	Не встановлена відмінність: РФ+ (схожий в обох групах; 36% порівняно з 33%)

ШОЕ = швидкість осідання еритроцитів; СРБ = С-реактивний білок

Таблиця 4.6 Критерії згідно з Асоціацією американських ревматологів (ACR) і Нью Йорка (NY)

Дослідження	Група пацієнтів	Застосування	Клінічні ознаки
1 дослідження серії випадків ¹⁷ Рівень 3	3 артритними симптомами, у яких розвинувся РА	Предиктори розвитку РА	Найкращі предиктори: комбінації 8-го критерію ACR (симетричний набряк або болючість в ПМФ, ПлФ або ПяФ суглобах) або (3 набряклих і болючих суглоба): Підвищення специфічності для прогнозування: РА з суглобами з ерозіями, 83% або 82%; РФ+ і РФ-РА обидва 93%; РФ+ або ерозивний РА (обидва 100%) Не є предикторами: критерії ACR і NY (за винятком 8-го критерію ACR – мав найвищі індекси Юдена* для прогнозування: РА з 5 суглобами з ерозіями 53; РФ+ і РФ-РА 69; РФ+ або ерозійний РА 72; специфічності 75%, 86% і 98%)

1 дослідження серії випадків ¹⁸ Рівень Ib	З раннім ЗА, у яких розвинувся РА	Встановлення відмінності РА від інших порушень (РА на відміну від не РА)	Не встановлена відмінність: критерії ACR (не дуже чутливий – значення не представлено)
1 дослідження серії випадків ²⁰ Рівень 3	З раннім ЗА, у яких розвинувся РА	Ознаки наявні при першому візиті/первинному огляді	47% мали РА або відповідали критеріям ACR у період наступного спостереження
1 дослідження серії випадків ²¹ Рівень II	З раннім РА	Ідентифікація хворих з діагнозом РА (діагноз, що встановлюється лікарем)	Низька чутливість і специфічність: критерії ACR Формат у вигляді списку: чутливість 62%, специфічність 50% Формат у вигляді деревоподібної структури: чутливість 78%, специфічність 35%
1 дослідження серії випадків ²² Рівень II	Раннє запальне захворювання суглобів	Виявлення РА	Найкращі критерії класифікації ACR або NY (Індекс Юдена): РФ (73), симетричний поліартрит (особливо в клінічному критерії NY – 48), ранкова скутість (43) і рентгенологічні зміни (38)

*ПМФ = проксимальні міжфалангові суглоби; Індекс Юдена (чутливість + специфічність - 100; максимум = 100)

Δ Час направлення до спеціаліста (усі дані 3-го рівня)

Таблиця 4.7 Функція			
Дослідження	Група пацієнтів	Результат	Результат (найкраще втручання)
1 дослідження серії випадків ²⁶	Раннє направлення порівняно з пізнім	Бали фізичної функції згідно з Nottingham Health Profile і середні бали згідно з HAQ	Раннє: СВ: 11,0; 95% ДІ від 3,2 до 18,8; <0,006 і 0,34; 95% ДІ від 0,09 до 0,58; p<0,007
		Предиктор функціональної непрацездатності (бал фізичної функції згідно з MAP)	Пізнє направлення було предиктором функціональної непрацездатності (підвищення балу на 8 пунктів)
		Бал згідно з HAQ	Пізнє направлення не є предиктором (статистично незначуще)
1 дослідження серії випадків ²⁷	Раннє направлення порівняно з пізнім	Ступінь РФ+; % хворих з ерозіями	РФ+ (схожість – 75% порівняно з 80%) Ерозії: схожість груп (до того, як затримка направлення склала >1 року – 35% порівняно з 73%)

В одному дослідженні серії випадків¹⁵ було виявлено, що чинники, які залежать від пацієнта (такі як затримка часу від появи симптомів до оцінки при проведенні первинної медичної допомоги), призводять до пізнього звернення до лікаря, який надає первинну

медичну допомогу, і є основною причиною затримки проведення обстеження хворих з РА ревматологами.

Коментар робочої групи

Робоча група вважає, що найбільш частою причиною затримки надання адекватної мед.допомоги хворим на РА в Україні є пізнє звертання хворого до лікаря первинної ланки, звертання з направленням до фахівця-ревматолога та застосування глюкокортикоїдів при невстановленому діагнозі.

4.1.5 Резюме оцінки даних

Критерії ACR ідентифікують хворих, у яких, ймовірно, є стійкий синовіт, і хворих з несприятливим прогнозом, проте вони не ефективні як діагностичні критерії при ранньому РА.^{17,18,20-22}

- Ключові клінічні ознаки, які полегшують ідентифікацію хворих, у яких, ймовірно, є стійкий синовіт, і хворих з несприятливим прогнозом, включають:
 - кількість уражених суглобів (чим більше таких суглобів, тим гірше прогноз)^{18,22}
 - наявність одночасно припухання і болючості в уражених суглобах (особливо в дрібних суглобах)^{18,19}
 - позитивний результат тесту на стискування ПяФ суглобів²³
 - ураження ПМФ і ПяФ суглобів,²³ і симетричність ураження суглобів
- Нездатність стискати руку в кулак або згинати пальці була пов'язана з можливістю розпізнати РА і відрізнити його від інших діагнозів в одному дослідженні.¹⁹ Постійне відчуття тривалої ранкової скутості є більш практичною ознакою, ніж наявність ранкової скутості в поточний час для діагностики раннього РА.²³
- Ревматоїдний фактор виявляється менше ніж у половини хворих з РА на момент первинного огляду¹⁸.
- Гострофазові показники у хворих із запальним артритом, який розвивається в РА, не відрізняються від тих, які відзначаються при запальному артриті, який розвивається в інше захворювання (не РА)²³.
- Затримки при направленні пов'язані з гіршою функцією при первинному огляді²⁸, а якщо затримка складає 1 рік, то спостерігається збільшення ерозивних змін на рентгенограмі²⁷.
- Найбільш значним чинником затримки початку прийому DMARD була затримка із зверненням до ревматолога²⁷.
- Факти свідчать, що найбільша затримка у хворих, що звертаються за лікарською допомогою до спеціалістів, відзначається скоріше у хворих, які спочатку відвідують свого сімейного лікаря з симптомами, порівняно із затримкою у хворих, які направляються сімейним лікарем до спеціаліста¹⁵.

4.1.6 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки цієї настанови вважає, що діагностика РА повинна ґрунтуватися на клінічних даних, таких як історія і обстеження, причому корисними іноді є і дослідження. Діагностика не повинна обмежуватися критеріями класифікації ACR, які є непотрібними при ранньому захворюванні. Вважається, що критерії ACR є більше прогностичними, ніж діагностичними для раннього запального артрити. Іншими словами, якщо хворий приходить із захворюванням дрібних суглобів, то це є несприятливим прогнозом, і його слід негайно направити на огляд до спеціаліста. Те саме стосується кількості уражених суглобів, коли дані свідчать, що, чим більша їх кількість, тим гірший прогноз, і, отже, існує більш висока необхідність в ранній ідентифікації і в ранньому направленні до спеціаліста. Найбільш значною ознакою раннього РА є клінічне виявлення синовіту. Це є клінічною навичкою, а при ранньому РА усі аналізи крові можуть бути в нормі, не дивлячись на сильно інвалідизуюче захворювання. Таким чином, вважається важливим,

щоб на цей сигнал було звернено увагу, і що навіть при нормальних результатах обстеження сімейним лікарям слід негайно направляти хворих на отримання вторинної медичної допомоги. Було визнано, що існують факти, які свідчать про те, що основна затримка, пов'язана з направленням за медичною допомогою до спеціаліста, часто перебуває за межами контролю сімейного лікаря, і це пов'язано з тим, що хворий сам не звертається негайно за медичною допомогою, коли симптоми тільки починають з'являтися. Враховуючи той факт, що ця затримка підвищує ризик ушкодження суглобів і затримує початок прийому DMARD, хворі, які звертаються до свого сімейного лікаря з розгорнутою стадією захворювання, повинні негайно направлятися за медичною допомогою до спеціаліста, щоб спробувати мінімізувати будь-яке подальше ушкодження суглобів, особливо якщо симптоми вже були наявні протягом більше трьох місяців.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R1 Направляйте на огляд до спеціаліста будь-якого хворого з підозрою на стійкий синовіт невизначеної етіології. Також направляйте до спеціаліста, якщо спостерігається будь-яка ознака з перелічених нижче:

- уражені дрібні суглоби кистей і стоп
- уражено більше одного суглоба
- затримка 3 місяці або довше між настанням симптомів і зверненням за медичною допомогою

R2 Не сумнівайтеся з негайним направленням будь-якого хворого з підозрою на стійкий синовіт невизначеної етіології, результати аналізу крові якого показують нормальну відповідь гострої фази або негативний ревматоїдний фактор.

4.2 Наявні симптоми і ознаки

4.2.1 Вступ до клініки

Термін РА відноситься до дуже широкого спектра захворювань. У разі раннього РА у деяких хворих відбувається швидке настання хвороби і її швидкий розвиток до поліартриту. У інших відбувається прихований розвиток і може минути декілька місяців до того, як моно- або олігоартрит поступово розвинеться в симетричну периферичну картину. У хворих з раннім РА і з розгорнутою стадією захворювання можуть спостерігатися позасуглобові ознаки, які впливають на важкість захворювання і пов'язану з ним непрацездатність, наприклад, інтерстиційне захворювання легень і васкуліт. У інших можуть бути відсутніми очевидні позасуглобові прояви або вони можуть бути відносно легкими, проте, дратуючими, наприклад, сухість очей. Доцільно ідентифікувати хворих з вірогідним несприятливим прогнозом на ранніх стадіях перебігу захворювання. За цими хворими потім слід ретельніше спостерігати, щоб мати нижчий поріг інтенсивного втручання для зміни перебігу їх агресивного захворювання. Навпаки, у хворих, у яких відсутні маркери несприятливого прогнозу або у яких наявні маркери сприятливого прогнозу, може застосовуватися менш інтенсивна стратегія подальшого спостереження і лікування. Чи існують маркери, які могли б допомогти зробити терапію більш цільовою, залежно від прогнозу перебігу захворювання?

4.2.2 Вступ до клінічної методології

Ми провели пошук досліджень, що стосуються того, які клінічні ознаки хворих з РА (рання і розгорнута стадії захворювання) можуть застосовуватися для ідентифікації цих хворих із сприятливим або несприятливим прогнозом. Через великий обсяг даних про прогностичні чинники, відбиралися ті дослідження, які охоплювали британське

населення; якщо в популяції був змішаний артрит, то в ній має бути >75% РА, або проводився аналіз підгрупи з РА, при цьому розмір вибірки $N > 200$. Ми також провели пошук досліджень, в яких оцінювали, яке лікування є найкращим для хворих з несприятливим прогнозом; жодні обмеження не встановлювалися для відбору критеріїв, за винятком того, що популяція має бути британською.

Була отримана інформація про 33 дослідження серії випадків, які відповідали критеріям включення. Усі дослідження були методологічно правильними і оцінювали клінічні ознаки хворих з РА, які мали або сприятливі або несприятливі прогностичні наслідки (за пацієнтами спостерігали або проспективно, або дані збиралися ретроспективно).

Δ Ранній РА

Була отримана інформація про 23 дослідження серії випадків³⁰⁻⁵², які відповідали критеріям. Вони відрізнялися:

- Розмір вибірки (діапазон: від $N=211$ до $N=1387$)
- Тривалістю дослідження (діапазон: від 1 року до 43 років)

Δ Розгорнута стадія РА

Була отримана інформація про 10 досліджень серій випадків⁵³⁻⁶², які відповідали критеріям. Вони відрізнялися:

- Розміром вибірки (діапазон: від $N=263$ до $N=2448$)
- Тривалістю дослідження (діапазон: від 6 місяців до 50 років)

Δ Лікування хворих з несприятливим прогнозом

Була отримана інформація про 3 рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)⁶³⁻⁶⁵ і 1 когортне дослідження^{66, 67}, які відповідали критеріям, за якими обиралися найкраще лікування для пацієнтів з РА з несприятливим прогнозом. Усі дослідження проводилися на хворих з НА або з раннім РА. Когортне дослідження^{66, 67} було опубліковано у вигляді двох окремих робіт з різним часом подальшого спостереження, і тому воно вважалося одним дослідженням. Проте ми представили результати обох робіт і на них дано посилання.

Три РКД^{63- 65} були дослідженнями в паралельних групах. В перших двох РКД^{63, 64} проводилося дослідження лікування із застосуванням DMARD (окремо порівняно з комбінацією) у хворих з раннім РА з несприятливим прогнозом ($N=82$ і $N=20$, відповідно). У першому РКД⁶³ проводилося порівняння двох різних груп лікування: сульфасалазин (СС) 500 мг/день проти циклоспорину А (ЦСА) 1,5 мг/кг/день + Метотрексат (МТ) 7,5 мг/тиждень + глюкокортикоїд (ГК) метилпреднізолон протягом 48-тижневої фази лікування. У другому РКД⁶⁴ проводилося порівняння двох різних груп лікування: МТ 7,5 мг/тиждень + плацебо проти МТ 7,5 мг/тиждень + інфліксимаб (ІНФ) 3 мг/кг/день протягом фази лікування упродовж 1 року з періодом наступного спостереження упродовж 1 рік після лікування. У третьому РКД⁶⁵ проводилося дослідження лікування із застосуванням DMARD в групі, що складається з 110 хворих з НА, з яких у 51 людини розвинувся РА. У цьому дослідженні проводилося порівняння двох різних груп лікування: МТ проти плацебо протягом 30-місячної фази лікування, а також виконувався підгруповий аналіз результату у пацієнтів у кожній групі, у яких був несприятливий прогноз (анти-ЦЦП+ або РФ+). Методологічними обмеженнями РКД були: ті, що були класифіковані як 1+, були або відкритими односторонніми сліпими, або в них не проводився аналіз ІТТ (бажання лікуватися). Дослідження, класифіковане як 1++, було подвійним сліпим і автори провели аналіз ІТТ.

У когортному дослідженні^{66, 67} вівся пошук найкращого способу лікування серед N=206 хворих з раннім РА з несприятливим прогнозом. У цьому дослідженні проводилося порівняння двох різних груп лікування: раннє лікування (DMARD + НППЗ) порівняно з відстроченим лікуванням (НППЗ, а потім DMARD) протягом 4-річної фази лікування.

4.2.3 Вступ до методології економіки здоров'я

Було сформульовано два питання, оскільки терміни пошуку були дуже схожими. Було знайдено 144 тези, серед яких 142 не відносилися конкретно до ревматоїдного артриту. Дві інші були замовлені у вигляді повних робіт, проте згодом виявилось, що вони не відповідають критеріям включення (вони не були економічною оцінкою). Одна робота⁶⁸ була опублікована в режимі онлайн вже після проведення пошуку і була знайдена членом Групи з Розробка настанови. Вона відповідала критеріям включення і тому була розглянута.

4.2.4 Оцінка клінічних даних

Δ Ранній РА (усі дослідження 3-го рівня)

Таблиця 4.8 Рентгенологічні ознаки ушкодження/ тяжкості захворювання		
Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/прогностичні чинники (при первинному огляді)
1 серії випадків ³⁶	Тяжкість РА (рентгенологічні ерозії) в період подальшого спостереження (в середньому 6 років)	Комбінація РФ, Hb (гемоглобін) і рівня тромбоцитів (54% хворих). Найкращий одиночний показник: титр РФ на початку захворювання (значення не представлене), проте вища точність при комбінуванні з іншими змінними (значення не представлене)
1 серії випадків ⁴²	Рентгенологічне ушкодження (наявність ерозій або не за індексом Ларсена) протягом 3-річного періоду подальшого спостереження	РФ, індекс ерозій і вузлики, і ШОЕ протягом 1 року Багатоваріантний: комбінація: РФ і ШОЕ (ППЗ 68%), індекс ерозій і ШОЕ протягом 1-го року (ППЗ 84%)
		Не є предикторами (багатоваріантними): індекс ерозій, кількість набряклих суглобів і вузлики (82%, ППЗ 77%)
1 серії випадків ⁴⁹	Рентгенологічне прогресування (модифікований індекс Шарпа) через 10 років	Предиктори: індекс НАQ і сила стиснення (представлена безліч коефіцієнтів регресії)
1 серії випадків ⁵²	Значніше рентгенологічне прогресування (значніша зміна за індексом Ларсена через 2 роки)	Предиктори: анти-ЦЦП+ (середня різниця 2,8; p=0,01) і РФ+ (дані не представлені)
1 серії випадків ⁴⁵	Рентгенологічне ушкодження (Індекс Шарпа ван дер Хейде) протягом 3-річного періоду подальшого спостереження	Предиктори (одноваріантні): Ушкодження суглобів (індекс Шарпа ван дер Хейде), високі значення ШОЕ, високі значення індексу НАQ і несприятлива загальна оцінка лікаря. Предиктори (багатоваріантні): ушкодження суглобів – індекс Шарпа ван дер Хейде (часткове R ² 0.7; p<0,0001), РФ+ (часткове R ² 0.003; p=0,048), високі значення ШОЕ (часткове R ² 0.03; p<0,0001), коротший час після встановлення діагнозу (часткове R ² 0,004; p=0,03), гірша загальна оцінка здоров'я хворого (часткове R ² 0.02; p=0,02)
		Не є предиктором (одноваріантним): РФ+

1 серії випадків ³³	Рентгенологічне прогресування (індекс Шарпа) протягом 19 років подальшого спостереження	<p>Предиктори (одноваріантні): ШОЕ, кількість суглобів і сила стиснення</p> <p>Предиктори (багатоваріантні): ШОЕ, РФ+, кількість суглобів, тривалість захворювання і сила стиснення (R^2 в діапазоні від 0,45 до 0,47)</p> <p>Не прогностичний чинник (одноваріантний): Вік і стать</p>
1 серії випадків ³¹	Рентгенологічне прогресування (модифікований індекс Шарпа ≤ 30 або > 30) протягом 5-річного періоду подальшого спостереження	<p>Предиктори (двоваріантні): РФ+, ШОЕ і рентгенологічне ушкодження (модифікований індекс Шарпа)</p> <p>Предиктори (лінійна регресія): ШОЕ (коефіцієнт регресії 0,35; $p < 0,001$), індекс Шарпа (коефіцієнт регресії 1,5; $p < 0,001$) і СРБ (значення не представлені)</p> <p>Не є предикторами (двоваріантними): НАQ і СРБ</p> <p>Не є предикторами (лінійна регресія): фізична функція і РФ+</p>
1 серії випадків ⁴⁷	Рентгенологічні ознаки як через 3 роки, так і 6 років	Предиктори: рентгенологічний індекс (зміни за індексом не представлені); анти-ЦЦП+ (для 6 років, але не для 3 років; зміна за індексом 0,9; $p < 0,05$); IgM РФ+ (для 3 років і 6 років; зміна за індексом для 6 років 2,4; $p < 0,0001$); DAS (для 3 років; зміна за індексом 0,4; $p < 0,01$)
1 серії випадків ⁵⁰	Рентгенологічне прогресування (зміна за індексом Ларсена) і ураження нових суглобів протягом 5-річного періоду подальшого спостереження	Предиктори: рівні СРБ (кореляція 0,59) і кількість ушкоджених суглобів (яке було гіршим у групах з вищими рівнями СРБ – в групі з низькими рівнями СРБ і групі з високими рівнями СРБ 7,3% і 39% суглобів ушкоджуються протягом 5 років)
1 серії випадків ⁴⁴	Рентгенологічне прогресування (зміна за індексом Ларсена) через 2 роки	<p>Предиктори (одноваріантні): Індекс Ларсена (найкращий предиктор), анти-ЦЦП+, РФ+, високі значення ШОЕ і високі рівні СРБ. Іншими предикторами були більш старший вік, куріння і чоловіча стать.</p> <p>Предиктори (багатоваріантні): індекс Ларсена (ВШ 14,9; 95% ДІ від 8,0 до 27,6; $p = 0,0005$), анти-ЦЦП (ВШ 4,7; 95% ДІ від 2,4 до 8,7; $p = 0,0005$) і ШОЕ (ВШ 2,0; 95% ДІ від 1,1 до 3,5; $p = 0,025$)</p> <p>Не є предикторами (одноваріантними): біль (ВАШ) і НАQ</p>
1 серії випадків ⁴¹	Рентгенологічні ознаки тяжкості захворювання (підвищення індексу Ларсена) протягом 2-річного періоду подальшого спостереження	<p>Предиктори (одноваріантні): Високі рівні СРБ (третина з найвищим рівнем), високі титри РФ, наявність вузликів, які відзначаються у верхній третині, кількість набряклих суглобів.</p> <p>Предиктори (багатоваріантні): рівні СРБ третини з найвищим рівнем і високі титри РФ (коефіцієнти регресії 2,8 і 1,7)</p>
1 серії випадків ⁵¹	Рентгенологічне прогресування протягом 1 року подальшого	Ураження стоп. РФ+ корелював з присутністю ерозій стоп і гіршим результатом (значення не представлені)

	спостереження	
1 серії випадків ⁴⁸	Тяжке захворювання і гірше рентгенологічне ушкодження суглобів протягом 3-річного періоду подальшого спостереження	Предиктори (одноваріантні): РФ+ і анти-ЦЦП, більше набряклих суглобів і артрит плечей, ліктів, проксимальних міжфалангових суглобів, колін і гомілково-стопних суглобів. Предиктори (регресія): наявність набряку колін (предиктор тяжкого РА: ВШ 7,0; 95% ДІ від 1,9 до 25,9; $p=0,004$), загальна кількість набряклих суглобів (предиктор ушкодження протягом 1 року подальшого спостереження – коефіцієнт регресії 6,1; $p=0,003$) і набряк колін (предиктор ушкодження протягом 1, 2 і 3-річного періоду подальшого спостереження: 3-річний коефіцієнт регресії 3,5; $p=0,005$).
		Не є предикторами (одноваріантними): Розповсюдженість набряку ПлФ і ПяФ суглобів
	Руйнування суглобів протягом 1 року подальшого спостереження	Предиктори: загальна кількість набряклих суглобів (коефіцієнт регресії 0,9; $p=0,03$), анти-ЦЦП+ (коефіцієнт регресії 8,4; $p<0,001$), рівень СРБ (коефіцієнт регресії 0,02; $p<0,01$) і тривалість симптомів (коефіцієнт регресії 0,02; $p<0,001$) Не є предикторами: Наявність артриту колінного суглоба
1 серії випадків ³⁷	Рентгенологічне прогресування протягом періоду подальшого спостереження (2 роки)	Предиктори: анти-ЦЦП+ (ВШ 7,8; 95% ДІ від 2,5 до 24,0; $p<0,001$), анти-МЦВ+ (ВШ 3,5; 95% ДІ від 1,5 до 8,1; $p<0,01$), РФ+ (значення не представлене) і ШОЕ (ВШ 1,0; 95% ДІ від 1,0 до 1,04); терапевтична відповідь через 6, 12 і 24 місяці (спрогнозоване менш інтенсивне рентгенологічне прогресування; ВШ 0,41; 95% ДІ від 0,2 до 0,9)
1 серії випадків ³⁹	Рентгенологічне прогресування (індекс Шарпа ван дер Хейде) через 10 років	Предиктори (багатоваріантні): анти-ЦЦП+ (найбільш сильний предиктор: ВШ 4,0; 95% ДІ від 1,6 до 10,0), жіноча стать (ВШ 3,3; 95% ДІ від 1,3 до 7,6), високе значення ШОЕ (ВШ 3,2; 95% ДІ від 1,2 до 7,6) і IgM РФ+ (ВШ 3,1; 95% ДІ від 1,2 до 7,9)
		Не є предикторами (багатоваріантними): IgA РФ і СРБ
1 серії випадків ⁴⁶	Швидше зниження індексу суглобів; гірший індекс суглобів протягом 2-3 років періоду подальшого спостереження	Хворі з АПФ-*; РФ-АПФ- і РФ+АПФ- (порівняно з РФ+АПФ+) значення не представлені
	Ураження суглобів	Предиктор: АПФ краще, ніж РФ (значення не представлені)
	Більше залучення великих суглобів і дрібних суглобів	АПФ+ (СВ 0,3 і 1,3; $p\leq 0,01$), або анти-ЦЦП (значення не представлені)
	Великі суглоби (швидше зниження)	АПФ- (порівняно з АПФ+; 42% порівняно з 23%; $p=0,01$); статистично незначуще при порівнянні РФ+ з РФ-
	Дрібні суглоби (частіше ураження)	РФ+ (порівняно з РФ-) проте статистично незначуще
	Гірший індекс рентгенологічного ушкодження протягом 2-3	АПФ+ (якщо РФ+ або РФ-) проти негативних значень АПФ (медіанна відмінність 4 або 8 для ЦЦП тестів або СВ 12 і 8 для тестів НІФ, для усіх

	років періоду подальшого спостереження (АПФ вимірюється за допомогою тестів ЦЦП або НІФ)	$p < 0,05$); РФ+АПФ+ (найгірший індекс), РФ+АПФ- (проміжний індекс), РФ-АПФ- (низький індекс) – значення не представлені; статистично незначуще (РФ+АПФ- порівняно з РФ-АПФ+); статистично незначуще (РФ-АПФ+ порівняно з РФ+АПФ+); РФ+АПФ+ гірший індекс (порівняно з РФ-АПФ -) значення не представлені
	Очевидне рентгенологічне ушкодження променево-зап'ястного суглобу (АПФ вимірюється за допомогою тестів ЦЦП або НІФ)	Статистично незначуще (РФ+ порівняно з РФ -); АПФ+ гірше (порівняно з АПФ -); 55% порівняно з 36%; $p=0,02$ для ЦЦП тесту і 53% порівняно з 34% для тесту НІФ
	Найчастіше ушкодження в дрібних суглобах кистей і стоп (АПФ вимірюється за допомогою тестів ЦЦП або НІФ)	РФ+ (порівняно з РФ-, 89% порівняно з 73%) і АПФ+ (порівняно з АПФ-, 91% порівняно з 73% для ЦЦП тесту і 90% порівняно з 71% для тесту НІФ
1 серії випадків ³⁹	Шанси рентгенологічного прогресування	Підвищення на 1 О/мл анти-ЦЦП (0,8% підвищення); підвищення на 50 О/мл (49% підвищення)
	Ймовірніше, розвинеться рентгенологічне прогресування	Від низьких до помірних рівнів (від 25 до 200 О/мл; ВШ 3,5; 95% ДІ від 1,5 до 8,4) і високі рівні (>200 О/мл; ВШ 13,3; 95% ДІ від 4,0 до 43,8) гірше [порівняно з анти-ЦЦП-хворими (<25 О/мл)]; високі рівні гірші (порівняно з від низькими до помірними: ВШ 4,8; 95% ДІ від 1,2 до 19,2)
1 серії випадків дослідження BeSt ⁴⁰	Більш високі індекси рентгенологічного прогресування	Хворі з РФ+ або АЦП+*, яких лікували із застосуванням: послідовної монотерапії (медіанна відмінність від 4,8 до 5,0), покрокової комбінаційної терапії (медіанна відмінність від 1,5 до 2,2) або початкової комбінаційної терапії із застосуванням ІНФ (медіанна відмінність від 1,0 до 2,0); Групи 1, 2 і 4 (порівняно з хворими з РФ- або АЦП -)
		Статистично незначуща відмінність між РФ+ або АЦП+ (порівняно з РФ- або АЦП -) для хворих, яких лікували за допомогою початкової комбінаційної терапії із застосуванням ГК (група 3)
	Прогресування захворювання	Предиктори: РФ (ВШ 4,7; 95% від 1,5 до 14,5) і АЦП (ВШ 12,6; 95% від 3,0 до 51,9) у хворих, яких лікували за допомогою послідовної монотерапії, проте не в інших групах лікування

* АПФ = антиперинуклеарний фактор; АЦП = антитіла до цитрулінованого пептиду; анти-МЦВ = антитіла до модифікованого цитрулінованого віментину.

Таблиця 4.9 Симптоми/функція/непрацездатність		
Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/предиктори (при первинному огляді)
1 серії випадків ³⁶	Функціональний статус у період подальшого спостереження (в	Предиктори: комбінація РФ, Нв і кількості тромбоцитів (62% тромбоцитів)
		Не є предиктором: РФ сам по собі

	середньому 6 років)	
1 серії випадків ³¹	Функціональна непрацездатність (HAQ) протягом 5-річного періоду подальшого спостереження	Предиктор (двоваріантний): індекс HAQ, ШОЕ і рентгенологічне ушкодження (модифікований індекс Шарпа). Предиктор (регресія): HAQ і вік (коефіцієнти регресії 0,59 і 0,008; $p < 0,001$ і $p = 0,01$) Не є предиктором (двоваріантний) : РФ+ і СРБ Не є предиктором (регресія): рентгенологічне ушкодження
1 серії випадків ⁴⁷	Функціональна непрацездатність згідно з HAQ як через 3, роки, так і 6 років (представлені дані для 6 років)	Стать (коефіцієнт регресії – 0,13; $p < 0,05$), активність захворювання (зміна згідно з HAQ – 0,09; $p < 0,005$), IgM РФ+ (коефіцієнт регресії – 0,15; $p < 0,05$), вік (зміна згідно з HAQ 0,008; $p < 0,0001$)
1 серії випадків ³⁸	Вища активність захворювання (оцінка лікаря і індекс DAS28) і більший набряк і болочість суглобів	Анти-МЦВ+* (порівняно з анти-МЦВ -); анти-ЦЦП+ (порівняно з анти-МЦВ+/анти-ЦЦП – для оцінки лікаря); значення не представлені
	СРБ, ШОЕ, оцінка лікаря активності захворювання, число болючих та набряклих суглобів, індекс DAS28, загальний бал згідно з ВАШ, біль (бал згідно з ВАШ); HAQ через 3 роки	Статистично незначуще: Анти-МЦВ+/анти-ЦЦП – порівняно з анти-МЦВ-/анти-ЦЦП - (проте анти-МЦВ+/анти-ЦЦП – гірше для HAQ)

Таблиця 4.10 Смертність/розвиток серйозного захворювання

Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/предиктори (при первинному огляді)
1 серії випадків ³⁰	Смертність у період подальшого спостереження (в середньому 16 років)	Кращий предиктор: комбінація ExRA Malmo* і РФ+ (дані не представлені) ExRA – критерій Malmo (найбільш сильний одиночний предиктор): ВР 4,3; 95% ДІ від 2,9 до 6,3), наявність підшкірних ревматоїдних вузликів і наявність РФ (помірні предиктори: ВР 1,5 і 1,9, відповідно).
1 серії випадків ³²	Підвищений ризик смертності і серцево-судинних подій в період подальшого спостереження (середній діапазон від 17 років до 21 року)	Предиктори (одноваріантні): чоловіча стать, старший вік на момент появи захворювання, більш раніше прогресування ерозій, вищі значення ШОЕ, лікування із застосуванням ГК призначене на ранніх стадіях захворювання. Лікування із застосуванням DMARD (>2 препаратів) було пов'язане з підвищеним ризиком. Предиктори (багатоваріантні – підвищений ризик): чоловіча стать (ВР 2,6; 95% ДІ від 1,33 до 4,97; $p < 0,01$), старший вік на момент появи захворювання (ВР 1,10/рік; 95% ДІ від 1,07 до 1,15; $p < 0,001$) і останнє значення ШОЕ (ВР 1,02 мм/год; 95% ДІ від 1,01 до 1,03; $p < 0,001$) Не є предикторами (одноваріантними): тривале/екстенсивне лікування із застосуванням ГК
1 серії випадків ³⁴	Смертність у період подальшого	Предиктори (одноваріантні): Вік (найсильніший предиктор); непрацездатність згідно з HAQ

	спостереження (до 23 років)	<p>(найбільш важливий, кращий предиктор для чоловіків, ніж для жінок), після чого йдуть загальна тяжкість захворювання, біль, депресія, занепокоєння і сила стиснення.</p> <p>Лабораторні показники були менш важливими.</p> <p>Предиктори (багатоваріантні): НАQ (ВШ 1,97; 95% ДІ від 1,5 до 2,5; $p=0,000$), РФ (ВШ 1,1; 95% ДІ від 1,0 до 1,2; $p=0,002$), ШОЕ (ВШ 1,01; 95% ДІ від 1,00 до 1,01; $p=0,008$), рентгенологічне прогресування (ВШ 1,03; 95% ДІ від 1,01 до 1,05; $p=0,003$), вік (ВШ 1,07; 95% ДІ від 1,05 до 1,09; $p=0,000$) і чоловіча стать (ВШ 2,73; 95% ДІ від 1,95 до 3,83; $p=0,000$). Індекс НАQ протягом перших 2 років був кращим предиктором, ніж початковий індекс НАQ (значення не представлені)</p> <p>Слабкі предиктори (одноваріантні): РФ+, вузлики і швидкість рентгенологічного прогресування</p>
--	-----------------------------	--

*ЕхРА Malmo = позасуглобові прояви захворювання згідно з критеріями Малмо

Таблиця 4.11 Ремісія		
Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/предиктори (при первинному огляді)
1 серії випадків ³⁵	Ремісія в період подальшого спостереження (до 23 років)	<p>Предиктори (одноваріантні): РФ+ (латекс-тест) значення не представлені</p> <p>Предиктори (регресія): критерії ACR, латекс-тест РФ+ і коротша тривалість захворювання (значення не представлені)</p>
1 серії випадків ⁴³	Ремісія в період подальшого спостереження (3 місяці, 6 місяців, 1 рік, 18 місяців, 2 роки і 5 років)	<p>Предиктори (одноваріантні): стать, тривалість захворювання, анти-ЦЦП, РФ, DAS28, НАQ</p> <p>Предиктори (регресія): Чоловіча стать (основний предиктор: 5 років ВШ 2,8; 95% ДІ від 1,9 до 4,2; $p=0,001$), коротка тривалість захворювання (5 років ВШ 0,93; 95% ДІ від 0,87 до 0,98; $p=0,012$), низький DAS28 (DAS28 5 років ВШ 0,67; 95% ДІ від 0,57 до 0,79; $p=0,001$), низький НАQ (НАQ 2 роки ВШ 0,64; 95% ДІ від 0,48 до 0,87; $p=0,004$), РФ- (РФ+ 5 років ВШ 0,56; 95% ДІ від 0,38 до 0,82; $p=0,003$)</p> <p>Не є предикторами (одноваріантними): індекс SOFI (ознаки функціонального порушення)</p>

Δ Розгорнута стадія РА (усі дослідження 3-го рівня)

Таблиця 4.12 Рентгенологічне ушкодження/ тяжкість захворювання		
Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/предиктори (при первинному огляді)
1 серії випадків ⁶¹	ОАС (загальна артропластика суглоба) в період подальшого спостереження (до 23 років)	<p>Предиктори (багатоваріантні): ШОЕ, лейкоцити, рівень Hb, індекс непрацездатності згідно з НАQ, загальний індекс тяжкості захворювання, індекс маси тіла, тривалість захворювання і куріння (у минулому або на цей момент); значення не представлені.</p>
1 серії випадків ⁵³	Рентгенологічне прогресування (зміна за індексом Ларсена) протягом 5 років подальшого спостереження	<p>Предиктор: статус РФ (лише у хворих з тривалістю захворювання довше ніж 12 років; СВ 1,4 пунктів/рік; 95% ДІ від 0,6 до 2,1; $p=0,001$)</p> <p>Не є предиктором: статус АФ*</p>

* АФ = антитіла до філагрину

Таблиця 4.13 Функція/непрацездатність		
Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/предиктори (при первинному огляді)
1 серії випадків ⁵⁵	Індекс НАQ протягом 8 років подальшого спостереження	Індекс НАQ (R^2 0,77), шкала оцінки болю (R^2 – 0,41), кількість робочих годин (R^2 – 0,41) і статус загального здоров'я (R^2 – 0,39); усі $p < 0,001$
1 серії випадків ⁵⁶	Індекс НАQ протягом 5 років подальшого спостереження	Предиктори (одноваріантні): СІР (суглобний індекс Річі) рівні СРБ ($p < 0,001$) Предиктори (багатоваріантні): СІР, біль (ВАШ), ранкова скутість і рентгенологічне прогресування (модифікований індекс Ларсена); усі $p < 0,001$
1 серії випадків ⁵⁷	Гірший індекс непрацездатності в період подальшого спостереження (середній діапазон від 1,7 до 12 років)	Старший вік (більш старші порівняно з молодшими кумулятивний ВР 8,6), жіноча стать (на 20% вища непрацездатність; $p < 0,05$), підвищені значення ШОЕ 30-50 мм/год (підвищення непрацездатності 0,9; $p < 0,05$) і титри (латекс) РФ (РФ- = непрацездатність 0,7; РФ 1:160-1:320 = непрацездатність 1,0; $p < 0,05$)
1 серії випадків ⁵⁹	Значна функціональна непрацездатність протягом 13 років подальшого спостереження	Предиктори (одноваріантні): старший вік, більша тривалість захворювання; вищі значення ШОЕ з часом; вищі значення СІР, інтенсивніший біль і страждання і більша непрацездатність в попередні роки. Предиктори (багатоваріантні): тривалість захворювання; непрацездатність, ШОЕ і біль і страждання в попередні роки (численні бета значення представлені для кожного кроку моделі)
	Більша функціональна непрацездатність протягом 21 року подальшого спостереження	Не є предиктором (багатоваріантним): СІР в попередні роки Предиктори (одноваріантні): жіноча стать, більша тривалість захворювання; вищі значення згідно з СІР, інтенсивніший біль і страждання, менше соціальних стосунків і більша непрацездатність у попередні роки Предиктори (багатоваріантні): стать, тривалість захворювання; СІР, непрацездатність і біль у попередні роки (численні бета значення представлені для кожного кроку моделі)
1 серії випадків ⁶²	Низький індекс непрацездатності (НАQ < 0,5) протягом 6 місяців подальшого спостереження	Не є предиктором (багатоваріантним): соціальні стосунки, страждання і ШОЕ в попередні роки Статистично незначуща відмінність (хворі з РФ+ або РФ -)

Таблиця 4.14 Смертність/розвитку серйозного захворювання		
Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/предиктори (при первинному огляді)
1 серії випадків ⁵⁵	Смертність через 8 років	Вік (акумуляований R^2 0,2), після чого йде застосування преднізолону, індекс НАQ і чоловіча стать (акумуляований R^2 для усіх 0,3)
1 серії випадків ⁵⁸	Смертність через 2 роки	Предиктори (одноваріантні): РФ+, високі рівні анти-ЦЦП (проте не анти-ЦЦП+ > 25 О) Предиктори (багатоваріантні): вік (ВР 1,09; 95% ДІ

		від 1,40 до 1,09; $p=0,001$), стать (ВР 2,19; 95% ДІ від 1,56 до 3,07; $p=0,001$), РФ+ (ВР 1,55; 95% ДІ від 1,10 до 2,19; $p=0,01$), високі рівні IgA і IgM РФ (ВР 1,0; обидва $p<0,05$), підшкірні вузлики (ВР 2,04; 95% ДІ від 1,49 до 2,79; $p=0,001$), НАQ (ВР 2,03; 95% ДІ від 1,63 до 2,53; $p=0,001$)
		Не є предикторами (одноваріантними): РФ+ і/або анти-ЦЦП+, пАНЦА+* і високі титри АНЦА* Не є предикторами (багатоваріантними): IgG РФ, високі анти-ЦЦП, пАНЦА і високі титри АНЦА
1 серії випадків ⁶⁰	Серцево-судинні захворювання і поява нового захворювання коронарної артерії (ЗКА) в період подальшого спостереження (в середньому 16 років)	Наявність ЕхРА (з поправкою на вік, стать і куріння): ВР для серцево-судинного захворювання 3,78; 95% ДІ від 2,00 до 7,16; ВР для захворювання коронарної артерії 3,16; 95% ДІ від 1,58 до 6,33.

пАНЦА = перинуклеарні антинефротрофільні цитоплазматичні антитіла; АНЦА = антинефротрофільні цитоплазматичні антитіла

Таблиця 4.15 Ремісія

Дослідження	Прогноз	Клінічні ознаки/предиктори (при первинному огляді)
1 серії випадків ⁶²	Ремісія через 6 місяців (хворі, що приймають анти-ФНО)	Чоловіча стать (значення не представлені), вік хворого <53 років (ВШ 0,6; 95% ДІ від 0,4 до 0,9), РФ+ (ВШ 0,6; 95% ДІ від 0,4 до 0,96), індекс НАQ <1,63 (ВШ 0,6; 95% ДІ від 0,4 до 0,8)

Δ Лікування хворих з несприятливим прогнозом

Таблиця 4.16 Симптоми

Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Зниження синовіту (МРТ)	14 і 54 тижнів	Група 1 ($p<0,05$)
		Індекс DAS8	14 тижнів	Група 1 ($p<0,05$)
		ACR20, ACR50 і ACR70		Статистично незначуще
		Зменшення кісткового набряку (МРТ); ACR50 і ACR70	54 тижні	Група 1 ($p<0,05$)
		ACR20; індекс DAS8		Статистично незначуще
		ACR20, 50 і 70; індекс DAS8	2-річний період подальшого спостереження	Статистично незначуще
1 РКД ⁶³ Рівень 1+	ЦСА + МТ + метилпреднізолон	Кількість набряклих суглобів	24 і 48 тижнів	Група 1

	порівняно з СС	Біль (ВАШ), індекс DAS28		Статистично незначуще
		Кількість хворобливих суглобів	24 тижні	Група 1
		ACR20 і ACR50	48 тижнів	Статистично незначуще
1 РКД ⁶⁵ Рівень 1+	МТ порівняно з плацебо	Кількість хворих, у яких розвинувся РА і індекс DAS	30 місяців	МТ (хворі з несприятливим результатом) Статистично незначуще (хворі зі сприятливим прогнозом)

Таблиця 4.17 Функція

Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Індекс HAQ	14 і 54 тижні і 2-річний період подальшого спостереження	Група 1 (p<0,05)
1 РКД ⁶³ Рівень 1+	ЦСА + МТ + метилпреднізолон порівняно з СС	Індекс HAQ	24 і 48 тижнів	Статистично незначуще

Таблиця 4.18 Ушкодження суглобів

Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Нові ерозії (МРТ)	14 і 54 тижні	Група 1 (p<0,05)
		Рентгенологічне прогресування (індекс Шарпа ван дер Хейде)	14 тижнів	Статистично незначуще
1 РКД ⁶³ Рівень 1+	ЦСА + МТ + метилпреднізолон порівняно з СС	Рентгенологічне прогресування - індекс Шарпа ван дер Хейде (загальний бал, ерозії і звуження суглобової щілини)	48 тижнів	Статистично незначуще
1 Когортне дослідження ^{66, 67} Рівень 2+	Раннє лікування порівняно з відкладеним лікуванням	Зміна щодо ушкодження суглобів у хворих з індексом Шарпа >0	Від 0-2 і від 0-4 років 1-4 роки	Раннє Статистично незначуще
		Зміна по мірі ушкодження суглобів у хворих з індексом Шарпа 0	Від 0-2 і від 0-4 років і 1-4 роки	Статистично незначуще
1 РКД ⁶⁵ Рівень 1+	МТ порівняно з плацебо	Уповільнення рентгенологічного прогресування (індекс Шарпа ван дер Хейде) у хворих з несприятливим прогнозом (анти-	30 місяців	Група 1 (p<0,001 або p=0,036)

		ЦЦП+ або РФ+)		
		Уповільнення рентгенологічного прогресування (індекс Шарпа ван дер Хейде) у хворих із сприятливим прогнозом (анти-ЦЦП- або РФ -)		Статистично незначуще

Таблиця 4.19 Загальна оцінка

Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат найкраще лікування	–
1 РКД ⁶³ Рівень 1+	ЦСА + МТ + метилпреднізолон порівняно з СС	Загальна оцінка хворого	24 і 48 тижнів	Статистично незначуще	

Таблиця 4.20 Якість життя

Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат найкраще лікування	–
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Індекс якості життя при РА	14 і 54 тижні і 2-річний період подальшого спостереження	Група 1 (p<0,05)	

Таблиця 4.21 Біохімічні маркери

Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат найкраще лікування	–
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Рівні СРБ (AUC)	Протягом 54 тижнів	Група 1 (p<0,05)	
			Від 54 тижнів до 2 років подальшого спостереження	Статистично незначуще	
1 РКД ⁶³ Рівень 1+	ЦСА + МТ + метилпреднізолон порівняно з СС	СРБ і ШОЕ	24 і 48 тижнів	Статистично незначуще	
1 Когортне дослідження ^{66, 67} Рівень 2+	Раннє лікування порівняно з відкладеним лікуванням	Зміна по мірі ушкодження суглобів (хворі з РФ+ і РФ -)	2 роки	Раннє	

Таблиця 4.22 Ремісія

Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат найкраще лікування	–
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Час ремісії і швидкість ремісії	Протягом 2 років	Група 1 (p<0,05)	
1 РКД ⁶³ Рівень 1+	ЦСА + МТ + метилпреднізолон порівняно з СС	Ремісії (% хворих, ACR)	48 тижнів	Статистично незначуще	

Таблиця 4.23 Побічні реакції				
Дослідження	Лікування	Результат	Подальше спостереження	Результат найкраще лікування
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Побічні реакції	Протягом 2 років	Схожий

Таблиця 4.24 Вихід з дослідження				
Дослідження	Лікування	Результат	Наступне спостереження	Результат найкраще лікування
1 РКД ⁶⁴ Рівень 1++	ІНФ + МТ порівняно з МТ	Кількість виходів з дослідження	Протягом 2 років	Схожий
1 РКД ⁶³ Рівень 1+	ЦСА + МТ + метилпреднізолон порівняно з СС	Кількість виходів з дослідження у зв'язку з відсутністю ефективності	48 тижнів	Група 1
		Кількість виходів з дослідження у зв'язку з побічними реакціями		Статистично незначуще

4.2.5 Оцінка даних щодо медичної економіки

Не було знайдено економічної оцінки в британській популяції. Konnopka et al.⁶⁸ в одному голландському дослідженні оцінювали застосування тестування на антитіла до ЦЦП порівняно з діагностикою РА з використанням критеріїв АСР. Проте ця модель містить дані, які були отримані не шляхом застосування будь-якого формального огляду фактів, а з використанням моделі Маркова, і загалом погано пояснені. Припущення про вплив пізнього встановлення діагнозу на прогресування НАQ викликає сумніви, а при варіюванні від 0,01 до 0,15 призводить до варіювання за показником ICER від переважання до більше ніж 153 євро на 1 QALY. Початкові результати оцінюють ICER на рівні 930 євро на 1 QALY, хоча відмінності за вартістю між стратегією аЦЦП і стратегією АСР (15 010 євро і 14 995, відповідно) і відмінність по QALY між стратегією аЦЦП і стратегією АСР (7 1237 QALY і 7 1073 QALY) є відносно невеликими.

4.2.6 Резюме даних доказової медицини

Більшість досліджень раннього захворювання спрямовані на рентгенологічні результати впродовж варіабельних періодів подальшого спостереження. Розглядаються такі теми:

- Титр РФ визначається постійно як вірогідний предиктор прогнозу (для рентгенологічних і функціональних показників) у більшості досліджень.^{31, 33, 36, 41-44, 47, 48, 51, 52}
- Позитивність за антитілами до ЦЦП є предиктором прогнозу.^{44, 48, 52} Доведено їх взаємодії з РФ, таким чином, для пацієнтів, позитивних за РФ та антитілами до ЦЦП, прогноз найгірший, в той час, як найкращий прогноз визначається для пацієнтів, негативних за обома антитілами; проміжний прогноз - для пацієнтів, позитивних тільки за одним типом антитіл.⁴⁶ Інші змінні показники, які, як виявилось, використовують для прогнозування в більш, ніж одному дослідженні, включають:
 - вихідний рентгенологічний індекс,^{31, 42, 44, 45, 47}
 - вузлики⁴²
 - гострофазові показники^{31, 33, 41, 42, 45, 48, 50}
 - показник НАQ^{43, 45, 49} (НАQ – опитувальник оцінки стану здоров'я)

- сила стиснення^{33, 49}
- кількість набряклих суглобів^{33, 41, 48}

У дослідженнях розгорнутої стадії хвороби вивчали сукупність функціональних і рентгенологічних наслідків. Основні теми такі:

- Недієздатність або інвалідність прогнозується:
 - вихідним показником недієздатності^{55, 57, 61}
 - похилим віком⁵⁷⁻⁵⁹
 - більшою тривалістю захворювання^{57-59, 61}
- У жінок, як правило, спостерігаються гірші результати, ніж у чоловіків.^{57, 58}
- Жодне з досліджень не вивчало, чи слід лікувати пацієнтів із поганим прогнозом іншим чином.

4.2.7 Від доказів до рекомендацій

ГРН (група з розробки настанови) відмітила, що в даний час не існує універсального тесту для визначення антитіл до ЦЦП. Дані доказової медицини свідчать, що антитіла до ЦЦП, доповнюють інформацію до визначеного попередньо ревматоїдного фактору, коли мова йде про прогноз, при чому комбінація позитивного ревматоїдного фактору та антитіл до ЦЦП пов'язана з особливо поганим прогнозом. Однак, доки не існує доказів, що для групи з поганим прогнозом, яка була ідентифікована таким чином, може знадобитися інша тактика лікування, доти це не буде підтверджувати рекомендацію стандартного використання визначення антитіл до ЦЦП у позитивних за ревматоїдним фактором пацієнтів. Також відмічалось, що визначення антитіл до ЦЦП може використовуватися у хворих, позитивних за ревматоїдним фактором, але клінічна картина яких не нагадує ревматоїдний артрит. За таких обставин позитивний тест на антитіла до ЦЦП може вказувати на те, що індивідуум має ризик розвитку РА в майбутньому, і, таким чином, заслуговує на ретельне подальше спостереження. Однак, на даний час існують лише обмежені дані щодо цієї групи хворих, і ГРН погоджується, що рекомендації були б передчасними.

ГРН погоджується з тим, що дані доказової медицини вказують на те, що визначення антитіл до ЦЦП може бути дуже ефективним для хворих, які серонегативні за ревматоїдним фактором, і у яких первинним лікуванням має бути інтенсивна комбінована терапія (див. рекомендацію 16). У такої групи хворих, які можуть відмовитись від початку інтенсивної терапії під час виникнення стійкого синовіту без додаткових специфічних тестів для діагностики та прогнозу, позитивність на антитілами до ЦЦП може використовуватися для отримання їх рішення щодо прийому рекомендованої терапії. ГРН зробила висновок, що для даної групи пацієнтів доцільною буде специфічна консенсусна рекомендація, однак, для введення розповсюдженного визначення антитіл до ЦЦП в інших групах буде необхідна наявність переконливого доказу економічної ефективності, що має сформувану основу для розробки рекомендацій.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R3** Розглянути виявлення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (ЦЦП) у хворих із передбачуваним ревматоїдним артритом (РА), якщо:
- вони є негативними за ревматоїдним фактором, і
 - існує необхідність прийняття обґрунтованих рішень про початок комбінованої терапії (див. рекомендацію 16).

4.3 Дослідження

4.3.1 Клінічне введення

Ідентифікація стійкого синовіту є головним чином вмінням та навичкою клініциста. Однак, існують такі дослідження, які можуть допомогти довести, що є порушення, які вимагають втручання. Деякі з них можуть бути неспецифічні, такі як ознаки запалення, що триває (наприклад, підвищений рівень С-реактивного білку (СРБ), анемія хронічного захворювання), в той час як інші можуть бути більш корисними для підтвердження діагнозу (наприклад, високі титри ревматоїдного фактора, ерозивні зміни на рентгенівських знімках). Деякі дослідження допомагають виключити інші причини поліартриту або поліартралгії, такі як тести на функцію щитоподібної залози. Інші дослідження корисні у визначенні первинного статусу хворого, який допомагає визначити тактику та підхід до лікування, наприклад, тести на функцію нирок і печінки до початку прийому нестероїдних протизапальних засобів (НПЗ) або базисних препаратів для лікування ревматоїдного артриту (DMARDs). У цьому розділі особлива увага приділяється тим тестам, які допомагають розпізнати захворювання на ранній стадії, але потрібно мати на увазі, що вони не замінюють необхідність ретельного вивчення історії хвороби та обстеження, і навіть якщо результати всіх тестів нормальні, це не повинно перешкоджати відповідному втручання у дослідження пацієнтів зі стійким синовітом. Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) виявилися в останні роки такими ж чутливими, але більш специфічними, ніж ревматоїдний фактор в діагностиці РА. Вони розглядаються в розділі 4.3 (наявні ознаки та симптоми). Існують підстави вважати, що ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія (МРТ) перевершують клінічне обстеження щодо виявлення синовіту, і що вони більш чутливі до наявних ерозій та інших ранніх ознак запалення та уражень, ніж звичайні рентгенівські знімки.^{69, 70} Однак, тривала значущість отриманих результатів дослідження, а також обмежена доступність для багатьох лікарів, обмежує їх використання, залишаючи виявлення синовіту для клінічного обстеження в якості золотого стандарту.

4.3.2 Клінічне методологічне введення

Ми шукали дослідження, які оцінюють можливість процедур дослідження виявляти пацієнтів з недиференційованим запальним артритом, який би в подальшому трансформувався в ревматоїдний артрит (РА). У зв'язку з великим обсягом доказів, були відібрані дослідження відповідної групи населення Великої Британії, пацієнти мали пре-РА(pre-RA)/ недиференційований артрит, якщо в популяції був змішаний артрит, то в ній мало бути >75% РА, або проводився аналіз підгрупи з РА, при цьому розмір вибірки $N > 50$ (за винятком МРТ або УЗД досліджень). Відібрані дослідження були діагностичними дослідженнями, але з елементом прогностичного дизайну; вони оцінювали здатність дослідницьких тестів виявити пацієнтів, у яких продовжував розвиватися ревматоїдний артрит (відповідно до критеріїв ACR) принаймні через 1 рік після проведеного дослідження.

Було знайдено два мета-аналізи (МА),^{71,72} 3 дослідження типу «випадок-контроль»⁷³⁻⁷⁶ і 12 досліджень серії випадків^{29, 35, 77-86}, що відповідали критеріям. Одне з досліджень типу «випадок-контроль» було опубліковано у вигляді двох окремих наукових статей^{74, 75}, в яких наводились різні результати, і тому дослідження враховувалось лише один раз. Однак, тут наводяться результати обох наукових статей і даються посилання на них. Не було знайдено ніяких досліджень з використанням УЗД. Дослідження серії випадків і дослідження типу «випадок-контроль» були включені в додаток до мета-аналізу, оскільки ці дослідження не з'явилися в мета-аналізі або були опубліковані після дати закінчення терміну пошуку МА. Три з них з'явилися в мета-аналізі та були включені, оскільки вони містили результати, які не були включені в МА.

Δ Мета-аналізи

Перший мета-аналіз⁷¹ концентрував увагу на всіх дослідженнях, в яких визначали антитіла до ЦЦП для діагностики ревматоїдного артриту (РА) і включав N = 68 досліджень з даними. З них 14 досліджень розглядали процедури дослідження, які прогнозують розвиток РА (11 включали пацієнтів із недиференційованим артритом, і 3 включали пацієнтів з РА, які здали кров до розвитку РА). Сам мета-аналіз проводився належним чином, однак, не проводилося жодного тесту на гетерогенність. Всі дослідження, що були включені в аналіз, використовували однаковий метод виявлення антитіл до ЦЦП (ELISA); однак, вони відрізнялися щодо:

- Типу дослідницького тесту, який використовувався (5 досліджень використовували антитіла до ЦЦП1, 10 досліджень використовували антитіла до ЦЦП2).
- Діапазону для антитіл до ЦЦП (діапазон для антитіл до ЦЦП1 складав від 21,4 МО до 1000 МО, діапазон для антитіл до ЦЦП2 складав від 3,8 МО до 50 МО).
- Масштабу дослідження (1327 пацієнтів із недиференційованим артритом для виявлення антитіл до ЦЦП; 2017 пацієнтів із недиференційованим артритом для виявлення антитіл до ЦЦП2; 79 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які здали кров до розвитку РА для виявлення антитіл до ЦЦП1 і 142 - для виявлення антитіл до ЦЦП2).
- Тривалості дослідження – тривалості подальшого лікарського спостереження (пацієнти з недиференційованим артритом: діапазон 5-36 місяців; пацієнти з РА, які здали кров до розвитку РА, - діапазон від < 1,5 роки до 9 років).

Другий мета-аналіз⁷² розглядав діагностичну точність виявлення антитіл до ЦЦП і виявлення ревматоїдного фактору (РФ) у пацієнтів із раннім РА (тривалість < 1 року), і включав досліджень. З них 37 досліджень розглядали виявлення антитіл до ЦЦП і 50 – виявлення ревматоїдного фактору. Дослідження відрізнялися щодо:

- Масштабу дослідження (діапазон не вказаний).
- Дизайну дослідження (проспективне в 18/37 для антитіл до ЦЦП та 25/50 для ревматоїдного фактору).
- Якості дослідження - максимальний бал 5 (1 - дуже гарна якість, 22 - 30% прийнятна якість, 9 - 10% погана якість).
- Тривалості дослідження – тривалості подальшого лікарського спостереження (діапазон не вказаний).
- Груп порівняння (головним чином, пацієнти з недиференційованим артритом; здорові пацієнти; пацієнти з іншими хворобами; інші ревматичні захворювання).
- Втручання – типу виявлення антитіл до ЦЦП (антитіла до ЦЦП1 - 8; антитіла до ЦЦП2 - 29).
- Втручання - типу тесту на ревматоїдний фактор (IgM, IgA, IgG).

Δ Дослідження типу «випадок-контроль»

З дослідження типу «випадок-контроль»⁷³⁻⁷⁶ розглядали дослідницькі тести, які можуть бути використані для прогнозування розвитку РА у пацієнтів із недиференційованим артритом. Перші два дослідження типу «випадок-контроль»⁷³⁻⁷⁵ розглядали дослідницькі тести (антитіла до ревматоїдного фактору та антитіла до філагрину (AFA), антитіла до ЦЦП, РФ і колагену, відповідно) у хворих, які знаходилися під ризиком розвитку РА (в обох N = 19,072). У дослідженнях порівнювалися випадки (ті, у кого продовжував розвиватися РА) з аналогічною контрольною групою (ті, у кого не розвивався РА), подальше лікарське спостереження проводилося протягом 22 років або від 12 до 16 років, відповідно. У третьому дослідженні «випадок-контроль»⁷⁶ розглядалися дослідницькі тести (РФ і AFA) у 330 пацієнтів із недиференційованим артритом. У дослідженні порівнювалися випадки (ті, у кого продовжував розвиватися РА) з аналогічною контрольною групою (пацієнти, які вже були хворі на РА), подальше лікарське спостереження проводилося протягом 1 року.

Δ Дослідження серії випадків

12 досліджень серії випадків^{29, 35, 77-86} розглядали дослідницькі тести та процедури, які можуть бути використані для прогнозування розвитку РА у пацієнтів із пре-ревматоїдним артритом/недиференційованим артритом. Дослідження відрізнялися щодо:

- Об'єму вибірки (діапазон: від N = 30 до N = 1003).
- Тривалості дослідження (діапазон: в середньому від 1 року до 6,9 року).
- Процедури дослідження/використовуваний тест (РФ, антитіла до ЦЦП, АСРА (антитіла до цитрулінового білка/пептида), СРБ (С-реактивний білок), АРФ (антиперинуклеарний фактор), ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів), МРТ, симптоми, рентгенограми, гістопатологія, критерії АСР (Американської колегії ревматології) та інше).

4.3.3 Медичне економічне методологічне введення

Не виявлено медико-економічних наукових статей.

4.3.4 Ствердження доказів

Дослідження	Група пацієнтів	Використання	Результати – основні вихідні предиктори
1 дослідження серії випадків ⁷⁷ Рівень II	Пацієнти з різними запальними захворюваннями суглобів	розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	Латекс-тест на ревматоїдний фактор (висока чутливість 0,70, висока специфічність 0,90)
1 дослідження типу «випадок-контроль» ^{74,75} Рівень III	Досліджувана популяція з підвищеним ризиком (відсутність артриту або іншого ревматичного захворювання в анамнезі)	Ризик розвитку РА (порівняно з пацієнтами контрольної групи)	Статистично незначуще: РФ статус
1 дослідження серії випадків ⁷⁸ Рівень II	Пацієнти, направлені в ревматологічну клініку	Розвиток РА порівняно з відсутністю розвитку	РФ+ (більше пацієнтів; 38% порівняно з 11%)
1 дослідження серії випадків ⁸² Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Предиктор розвитку РА і відмінність від інших діагнозів	Позитивні 2 із 3 тестів: РФ; антиперинуклеарні фактори та DR4-антиген лейкоцитів людини (чутливість 51%, специфічність 88%)
1 дослідження серії випадків ⁸³ Рівень Ib	Пацієнти з недиференційованим артритом	Розвиток РА порівняно з відсутністю розвитку	Статистично незначуще: РФ+
1 дослідження типу «випадок-контроль» ⁷⁶ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Розвиток РА (порівняно з пацієнтами контрольної групи)	РФ+ (значно більше випадків – 42% порівняно з 12%, p < 0,001)
1 дослідження серії випадків ⁸⁵ Рівень II	Пацієнти з синовітом	Розвиток РА порівняно з відсутністю розвитку	GAL0* (значно вищі рівні – 77% порівняно з 14%, p < 0,001)
		Предиктор розвитку РА	клінічні критерії АСР (68% пацієнтів), РФ+ (83%), рівні GAL0 78%
1 дослідження серії випадків ²⁹	Пацієнти з недиференційованим	Предиктор розвитку РА	РФ+ (однофакторний аналіз 44% порівняно з 14%, p < 0,001 та

Рівень II	артритом	мультифакторний аналіз OR 2,3; 95% ДІ від 1,2 to 4,2; p = 0,009)
-----------	----------	---

*GAL0 - Імуноглобулін G (IgG), в якому відсутня галактоза

Таблиця 4.26 Антитіла до ЦЦП			
Дослідження	Група пацієнтів	Використання	Результати – основні вихідні предиктори
1 мета-аналіз/ систематичний огляд ⁷¹ Рівень III	Пацієнти з недиференційованим артритом		Антитіла до ЦЦП+ (антитіла до ЦЦП1: OR 20; 95% ДІ від 14 до 31; антитіла до ЦЦП2: OR 25; 95% ДІ від 18 до 35)
1 мета-аналіз ⁷² Рівень III	Пацієнти з недиференційованим артритом	Діагноз ревматоїдного артриту	Антитіла до ЦЦП краще, ніж РФ Чутливість: антитіла до ЦЦП 67% (95% ДІ від 65 до 68), РФ 69% (95% ДІ від 68 до 70) Специфічність: антитіла до ЦЦП 95% (95% ДІ від 95 до 96), РФ 85% (95% ДІ від 84 до 86) LR+a-ЦЦП 12,5 (95% ДІ від 9,7 до 16,0), РФ 4,9 (95% ДІ від 4,0 до 6,0) LR-a-ЦЦП 0,36 (95% ДІ від 0,3 до 0,4), РФ 0,38 (95% ДІ від 0,3 до 0,4) IgM РФ + плюс анти- ЦЦП + ще краще LR+ 15,7 (95% ДІ від 8,3 до 29,8) LR- 0,46 (95% ДІ від 0,4 до 0,6)
1 дослідження типу «випадок-контроль» ^{74, 75} Рівень III	Популяція з підвищеним ризиком (відсутність артриту або іншого ревматичного захворювання в анамнезі)	Розвиток РА (порівняно з пацієнтами контрольної групи)	Антитіла до ЦЦПs (більш високі середні рівні: 173 порівняно з 16,1; p = 0,00008)
1 дослідження типу «випадок-контроль» ⁷⁶ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Розвиток РА (порівняно з пацієнтами контрольної групи)	Статистично незначуще: антитіла до ЦЦП
1 дослідження серії випадків ⁸⁴ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Розвиток РА порівняно з відсутністю розвитку	Антитіла IgA, IgM, IgG2 і IgG3 до ЦЦП (більш висока частота та рівні – дані не надані, але всі незначимі); кількість, що реагують на антитіла до ЦЦП (більш високі рівні – дані не надані, але всі незначимі)
		Ризик розвитку РА протягом 1 року лікарського спостереження	Антитіла IgA до ЦЦП+ (RR 1,3, 95% ДІ від 1,0 до 1,7), Антитіла IgM до ЦЦП (RR 1,4, 95% ДІ від 1,1

			до 1,8) або Антитіла IgG до ЦЦП (RR 1,4; 95% ДІ від 1,1 до 1,8).
1 дослідження серії випадків ²⁹ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Предиктор розвитку РА	Антитіла до ЦЦП+ (однофакторний аналіз 51% порівняно з 11%, $p < 0,001$ і мультифакторний аналіз OR 8,1; 95% ДІ від 4,2 до 15,8, $p < 0,001$)

Ревматоїдний артрит

• В одному мета-аналізі/систематичному огляді⁷¹ повідомляється про три дослідження, в яких розглядалися пацієнти з ревматоїдним артритом, які здали зразки крові перед розвитком РА. **Рівень III**

- Одне дослідження показало, що антитіла до ЦЦП2 прогнозували розвиток РА у пацієнтів із низькою чутливістю (4%, 25% і 52% через 9 років, $> 1,5$ років і $< 1,5$ років до появи симптомів) і високою специфічністю (98%). OR 28 (95% СІ від 8 до 95).
- В одному дослідженні був проведений аналіз тих самих пацієнтів, і було виявлено, що антитіла до ЦЦП2 мали вищу прогностичну цінність порівняно з РФ; OR 15,9 для антитіл до ЦЦП2 і 6,8 - для РФ.
- Одне дослідження показало, що за 5 років до появи симптомів пацієнти з антитілами до ЦЦП1 мали низьку чутливість і високу специфічність щодо прогнозування РА (29% і 99,5%, відповідно, OR 64,5 (95% СІ від 8,5 до 48,9)).

Таблиця 4.27 АФА (Антитіла до філагрину)

Дослідження	Група пацієнтів	Використання	Результати – основні вихідні предиктори
1 дослідження типу «випадок-контроль» ⁷³ Рівень III	Пацієнти з підвищеним ризиком (мали артрит або інші ревматичні захворювання в анамнезі)	Ризик розвитку РА (РФ+ або РФ–)	АФА (значущий для РФ+ РА – збільшені OR по всім квантилям рівня АФА; незначимий для РФ– РА) Статистично незначуще: взаємодія РФ і АФА
		< 5 років та від 5 до 10 років до виникнення захворювання	Підвищений АФА (вищий ризик РФ+ РА – збільшені OR по всім квантилям рівня АФА); слабкий зв'язок > 10 років
	Пацієнти з РА і пацієнти контрольної групи		Вихідні РФ та АФА пов'язані в рівній мірі (OR по всім квантилям рівня АФА)
1 дослідження серії випадків ⁷⁷ Рівень II	Пацієнти з різними запальними захворюваннями суглобів	Розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	АФА (помірна чутливість 49% і висока специфічність 95%)

Таблиця 4.28 APF (антиперинуклеарний фактор)

Дослідження	Група пацієнтів	Використання	Результати – основні вихідні предиктори
1 дослідження серії випадків ⁷⁷ Рівень II	Пацієнти з розвитком РА порівняно з різними запальними захворюваннями суглобів	Розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	APF (помірна чутливість 47% і висока специфічність 96%)

1 дослідження серії випадків ⁸¹ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Предиктор розвитку РА порівняно з відсутнім розвитком	APF (досить висока чутливість і специфічність; 77% і 75%)
---	--	---	---

Таблиця 4.29 СРБ (С-реактивний білок)

Дослідження	Група пацієнтів	Використання	Результати – основні вихідні предиктори
1 дослідження типу «випадок-контроль» ^{74, 75} Рівень III	Популяція з підвищеним ризиком (відсутність артриту або інших ревматичних захворювань в анамнезі)	Ризик розвитку РА (порівняно з пацієнтами контрольної групи)	Статистично незначуще: СРБ
1 дослідження серії випадків ⁸³ Рівень Ib	Поліартрит	Розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	Статистично незначуще: СРБ
1 дослідження типу «випадок-контроль» ⁷⁶ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Ризик розвитку РА (порівняно з пацієнтами контрольної групи)	Статистично незначуще: СРБ
1 дослідження серії випадків ²⁹ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Предиктор розвитку РА	Статистично значуще: СРБ (одно- факторний аналіз, середнє значення 14 порівняно з 8, $p < 0,001$ і мультифакторний аналіз 5–50 мг/титр OR 1,6; 95% ДІ від 0,9 до 3,0; $p = 0,13$; > 50 мг/титр OR 5,0; 95% ДІ від 2,0 до 12,1; $p = 0,00$)

Таблиця 4.30 Рентгенівські знімки та МРТ

Дослідження	Група пацієнтів	Використання	Результати – основні вихідні предиктори
1 дослідження серії випадків ⁷⁹ Рівень Ib	Пацієнти з недиференційованим артритом	Предиктор розвитку РА	Ерозії, характерні для РА; рентгенологічне дослідження кистей (низька чутливість і досить висока специфічність – 23% і 88%; негативна прогностична значущість 66% і позитивна прогностична значущість 50%)
		Предиктор діагнозу РА через 2 роки	Рентгенологічне дослідження кистей (низька чутливість, досить висока специфічність – 30% і 85%; негативна прогностична значущість 60% і позитивна прогностична значущість 58%)
1 дослідження серії випадків ⁸³ Рівень Ib	Поліартрит	Предиктор розвитку РА	шкала МРТ – ОМЕРАСТ (МРТ - Оцінка результатів ревматоїдного артриту в клінічних дослідженнях) для ерозій в п'ястно-

			фалангових суглобах, а також другому та третьому п'ястно-фаланговому суглобах (досить високі специфічність і чутливість – 70% і 64%)
		Відмічений розвиток РА та інші захворювання	Статистично незначуще: рентгенологічми (ерозії кісток зап'ястка та ерозії п'ястно-фалангових суглобів); шкала МРТ – ОМЕРАСТ (МРТ - Оцінка результатів ревматоїдного артриту в клінічних дослідженнях) (синовіт і тено-синовіт; ерозії кісток зап'ястка)
1 дослідження типу «випадок-контроль» ⁷⁶ Рівень II	Пацієнти з недиференційованим артритом	Розвиток РА (порівняно з пацієнтами контрольної групи)	Статистично незначуще: ерозивне захворювання (кисті та стопи) і шкала Шарпа ван дер Хейда
Таблиця 4.31 Інше			
Дослідження	Група пацієнтів	Використання	Результати – основні вихідні предиктори
1 дослідження серії випадків ⁷⁷ Рівень II	Пацієнти з різними запальними захворюваннями суглобів	Розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	АКА (низька чутливість 31%, висока специфічність 99%)
1 дослідження серії випадків ⁷⁸ Рівень II	Пацієнти направлені в ревматологічну клініку	Розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	Більшість пацієнтів: гістологічні зміни корелюють з РА+ (77%), характерне фарбування IgM (РА+, імунофлюоресценція, 88%); велика кількість лейкоцитів (77%)
1 дослідження серії випадків ⁸⁰ Рівень Ib	Нещодавно направлені пацієнти	Розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	Більшість пацієнтів: принаймні 1 набряклий суглоб (96%); a-реРА Abs (найкраща чутливість, висока специфічність); тест на РФ + тест анти-ЦЦП (підвищення позитивної прогностичної значущості); 1 серологічний маркер + набрякли суглоби (підвищення позитивної прогностичної значущості) – значення даних не надано
1 дослідження серії випадків ⁸⁵ Рівень II	Пацієнти з синовітом	Розвиток РА порівняно з відсутнім розвитком	Статистично значуще: GAL0 (вищі рівні – значення не надані)
		Предиктор розвитку РА	клінічні критерії ACR (68% пацієнтів); рівні РФ+ (83%) і GAL0 (78%); РФ+/GAL0 (висока прогностична значущість – 91% пацієнтів; 90% чутливість, 95% специфічність і 94% позитивна прогностична значущість)
1 дослідження серії випадків ⁸⁶ Рівень Ib	Пацієнти з недиференційованим артритом	Предиктор розвитку РА через 1 рік	Немає додаткових показників: тест на анти-ЦЦП + загальний епітоп антигенів лейкоцитів

			людини (HLA) (показники не надані) тест на РФ + тест на анти-ЦЦП кращі, ніж лише на РФ (особливо у пацієнтів із принаймні 1 набряклим суглобом); показники не надані
--	--	--	--

*АКА - антитіла до кератину; анти-ЦЦП - антитіла до цитрулінового білку/пептиду; GALO - імуноглобулін IgG, що не містить галактози.

4.3.5 Стислий огляд ствердження доказів

Ревматоїдний фактор (РФ) в більшості досліджень є корисним предиктором розвитку ревматоїдного артриту (РА).^{29, 76-78, 82, 85}

- Позитивність за антитілами до ЦЦП є корисним предиктором розвитку РА,^{29, 71, 74, 75, 84} і в порівнянні з позитивністю за РФ, має вищу специфічність, але подібну чутливість.^{71, 72}
- Вихідний С-реактивний білок (СРБ) є поганим предиктором можливості розвитку РА.^{74-76, 83}
- АFA мали помірну чутливість і специфічність щодо розвитку РА і були кращими в прогнозуванні розвитку РФ+ РА, ніж РФ- РА.^{73, 77, 78, 82}
- АRF мав помірну чутливість і специфічність для розвитку РА.^{77, 78, 81, 82}
- Наявність ерозій на рентгенограмах кистей демонструють високу специфічність, але низьку чутливість щодо розвитку РА.⁷⁹
- Ерозії п'ястно-фалангових суглобів, визначені за допомогою МРТ, мають достатньо високу чутливість та специфічність щодо розвитку РА.⁸³

4.3.6 Від доказів до рекомендацій

Хоча антитіла до ЦЦП більш специфічні, ніж ревматоїдний фактор, ця різниця невелика, а чутливість співставна. Рекомендації по антитілам до ЦЦП також мають бути підтверджені медичним економічним аналізом, щоб визначити, чи є додаткові витрати і вища специфічність цього тесту економічно ефективними (будь ласка, див. розділи 4.2.7 і 4.2.8), як щодо всіх раннім запальних артритів, так і по підгрупах (наприклад, підозра на РА, але ревматоїдний фактор негативний). Тест на ревматоїдний фактор залишається відносно дешевим і корисним у пацієнтів із недиференційованим синовітом, і може використовуватись як з діагностичною, так і з прогностичною метою.

Після багатьох обговорень було вирішено, що рентгенівські знімки кистей і стоп при вперше діагностованому синовіті доцільні, оскільки, хоча це і є грубим інструментом для виявлення запалення суглобів, бувають випадки, коли виявляють ерозивне ураження в той час, коли результати всіх інших тестів нормальні; рентгенографія кистей також є легкодоступним способом визначення базового рівня ураження для визначення в майбутньому швидкості прогресування захворювання. Оскільки УЗД і МРТ дрібних суглобів стають все більш доступними, довгострокове значення деяких ранніх запальних та ерозивних змін, які були описані за допомогою цих методів діагностики, має стати очевидним, і з часом вони можуть замінити рентгенологічне дослідження.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R4 Пропонується проводити аналіз крові на ревматоїдний фактор у хворих з підозрою на ревматоїдний артрит (РА), у яких виявлено синовіт при клінічному обстеженні.

R5 Робити рентгенівські знімки рук кистей і стоп на ранніх стадіях захворювання у хворих із стійким синовітом.

Коментар робочої групи

Метою проведення рентгенографії кистей та стоп на ранніх стадіях РА є створення можливості для наступного регулярного моніторингу рентгенологічних змін.

5. ПРОСВІТНИЦЬКА ТА НАВЧАЛЬНА РОБОТА

5.1 Уявлення та переконання хворих

5.1.1 Клінічне введення

Настанови розробляються для блага пацієнтів і цілком логічно, що ця настанова включає в себе розділ, присвячений переконанням і уявленням пацієнтів про їх захворювання. Патерналістичний підхід, при якому медики володіють інформацією, а пацієнт є пасивним отримувачем допомоги, має стати далеким спогадом. Багато пацієнтів бажають усвідомлено брати активну участь у своєму лікуванні і пов'язаному з ним процесом прийняття рішень. Проте, навіть тоді, коли лікарі прагнуть залучити пацієнта до лікуванні їх хвороби, ще є можливості для роз'єднання між пацієнтами, особами, які за ними доглядають і їх лікарями. Це стосується і сприйняття хвороби та терапевтичних втручань, а також пріоритетів щодо їх потреб в медичній допомозі.

Деякі попередні уявлення про РА у пацієнтів з щойно діагностованим захворюванням, повинні бути розглянуті на початку захворювання. Пацієнти, які йдуть на перший призначений візит до клініки, вже можуть знати діагноз хвороби від лікаря загальної практики, і це може призвести до виникнення багатьох міфів і чуток про хворобу. Про захворювання можуть надати інформацію погано обізнані друзі і родичі, а іноді, на жаль, і медичні працівники. Деякі попередні уявлення про хворобу можуть бути отримані раніше формування відповідного розуміння і переконання.

Хворим із встановленим діагнозом РА важливо зрозуміти, що їх сприйняття РА та їх пріоритети в лікуванні можуть відрізнятися від розуміння і сприйняття мультидисциплінарною командою (МДК), яка їх лікує.

Хоча це достатньо широке коло питань, необхідно розглянути два ключові моменти:

- Який досвід, уявлення і переконання пацієнта позитивно впливають на симптоми, ураження суглобів, функцію і якість життя, і які з них можуть бути виявлені і посилені самим пацієнтом і тими, хто хоче їм допомогти?
- Навпаки, який досвід, уявлення і переконання пацієнта чинять негативний вплив, і які необхідно мінімізувати або уникнути їх.

5.1.2 Клінічне методологічне введення

Ми шукали дослідження, які вивчали досвід пацієнтів з РА і його лікування. Через великий обсяг даних доказової медицини, дослідження включалися лише за умови публікації в останні 10 років (з 1997 року); неякісні дослідження повинні були мати розмір вибірки з $N > 100$ відповідної популяції Великобританії, і популяція зі змішаним артритом мала включати $> 75\%$ РА або містити аналіз підгруп з РА.

► Ранній РА

Було знайдено вісім досліджень^{31,87-93}, які відповідали критеріям. Дослідження відрізнялися щодо:

- розміру вибірки (від $N=68$ до $N=573$)

- тривалості дослідження – спостереження (від короткого до п'яти років)
- дизайну дослідження (6 обсерваційно-кореляційних досліджень; 1 обсерваційно-повздовжнє дослідження, 1 перехресне дослідження, 1 ретроспективне дослідження).

► Розгорнута стадія РА

Було знайдено 25 досліджень⁹⁴⁻¹¹⁷, які відповідали критеріям. Два документи^{94,95,98-102,104,107-109, 111,113-115,117-120} повідомляли про одне й те ж саме дослідження, але містили різні результати. Результати обох робіт представлені, але це дослідження враховане один раз. Дослідження відрізнялися стосовно:

- розміру вибірки (від N=6 до N=7702)
- тривалості дослідження – спостереження (від короткого до п'яти років)
- дизайну дослідження (13 обсерваційно-кореляційних досліджень, 7 якісних досліджень, 4 перехресних досліджень, 1 дослідження випадок-контроль, 1 обсерваційне дослідження).

► Недиференційована тривалість хвороби (нешодавній початок і РА з хронічним перебігом) або тривалість не вказано

Було знайдено п'ять досліджень^{119,121-124}, які відповідали критеріям. Дослідження відрізнялися стосовно:

- розміру вибірки (від N=10 до N=190)
- тривалості дослідження – спостереження (4 випробування безпосередні, 1 дослідження - 1 рік)
- дизайну дослідження (2 обсерваційно-кореляційні дослідження, 2 якісні дослідження, 1 перехресне дослідження).

5.1.3 Методологічне введення з економіки в охороні здоров'я

Жодних робіт з економіки охорони здоров'я не було знайдено з цього питання.

5.1.4 Заяви про клінічні докази

Всі дослідження мали доказовість 3 ступеня, за винятком якісних досліджень - 3 +.

► Ранній РА

Виявлено кілька основних тем.

Сфери життя, які найбільше постраждали, і те, яким чином хвороба вплинула на пацієнтів (чотири дослідження)^{87,88,90,119}.

Обсерваційні дослідження засвідчили, що біль, відсутність контролю над болем і незадоволення дієздатністю впливали на психологічне благополуччя, самоповагу та адаптацію до хвороби. Високі рівні тривоги і депресії були пов'язані з втомою, болем і низьким рівнем сприйняття. Крім того, пацієнти, які відчують більшу втому, мають більший ризик болю, більшу недієздатність, депресію, мають нижчу самооцінку, менш задоволені наданою їм підтримкою, демонструють зменшення активності в дозвіллі, відчують себе менш незалежними і пристосованими і оцінюють своє здоров'я як значно гірше.

Надання медичної допомоги – це сфера, яку пацієнти вважають важливою, і яку необхідно вдосконалювати, а також забезпечувати інформацією (одне дослідження)¹¹⁹

Обсерваційне дослідження засвідчило, що обізнаність пацієнта і потреба в інформації були однаковими у пацієнтів з недавнім початком захворювання і у пацієнтів з пізнім РА.

Кореляція між демографією, характеристиками захворювання та оцінкою хвороби (чотири дослідження) ^{31,89,91,92}

Експериментальні дослідження продемонстрували, що:

- Жінки мали вірогідно гірші показники симптомів, функцію і якість життя, крім болю, зміни на рентгенівських знімках кистей або рівень С-реактивного білку.
- Якість життя слабо асоціювалася з клінічними і лабораторними показниками, а загальна оцінка пацієнтів асоціювалася з болем, депресією, інвалідністю і болючістю суглобів.
- Результати стану фізичного здоров'я прогнозувалися базовими показниками HAQ, AIMS фізичного, вікового і AIMS психологічного стану здоров'я. Базові показники HAQ і AIMS фізичного стану асоціювалися з фізичною непрацездатністю. Психологічний стан здоров'я прогнозувався показниками психологічного здоров'я AIMS.
- Старші, менш стурбовані пацієнти (STAI-SF), зі значно більшою ймовірністю припинять приймати свої початкові DMARDs протягом першого року. Продовження прийому DMARDs асоціювалося з HAQ, відносинами з лікарями лікарні, переконаннями щодо анкети лікування та іншими важливими шкалами .

Ставлення до лікування (в тому числі переваги та ефективність); одне дослідження BeSt ⁹³

- Не виявлено суттєвої різниці між чотирма групами лікування щодо "значного" та "дуже значного" поліпшення загального стану здоров'я від початку лікування або поточного стану здоров'я від ліків, які вони повинні приймати (однак, група 3 була менш задоволена).

Групи 1 і 2 мали значно повільніше полегшення симптомів, ніж групи 3 або 4, але мали незначну різницю між собою.

- Перевага пацієнтів щодо розподілу до певної групи до початку дослідження: не було переваг (44%), лише 3-я група мала вплив на розподіл груп – 22% пацієнтів, які насправді отримали це лікування, сподівалися не бути віднесеними до групи 3, в той час, як цей показник був набагато вищим (> 40%) і в інших групах.
- Якщо РА діагностували сьогодні, пацієнти віддали б перевагу такому лікуванню: лікуванню одним відомим протиревматичним препаратом (21%), комбінації без преднізолону (19%); комбінації з преднізоном (12%); комбінації з новим в/в препаратом (в даному випадку інфліксимаб) - 44%.
- Відчуття пацієнтів, що приймали преднізолон: 50% пацієнтів у групі 3 не подобалося приймати преднізолон (15%, 20% і 9% в групах 1, 2 і 4 відповідно).
- Відчуття пацієнтів, що отримували в/в лікування в лікарні: 8% пацієнтів групи 4 не хотіли госпіталізуватись до лікарні для в/в лікування (2%, 3% і 2% в групах 1, 2 і 3 відповідно).

► РА з хронічним перебігом

Виявлено кілька основних тем.

Сфери життя, які пацієнти найбільш хотіли б поліпшити (2 дослідження) ^{97,115}

- Обсерваційні та якісні дослідження засвідчили, що пацієнти найбільше хотіли б поліпшення щодо болю, функції (кисті і пальців), а також ходьби і згинання. Пацієнти, які бажали полегшення болю, мали нижчу самоефективність в самодопомозі, більшу втому, гірший загальний стан здоров'я і застосовували більше анальгетиків. Літні люди найбільше бажали поліпшення функції, в той час як пріоритетами молодших пацієнтів були біль, працездатність і психічний стан. Коли обговорювалося питання взуття, жінки

хотіли більше інформації щодо його вибору, вони хотіли б висловити свою думку і переконатися, що їх слухають, а також підтвердження з боку лікаря, що вони достатньо розуміють свою хворобу. Почуття довіри до практикуючого лікаря розглядається як важливий фактор під час консультації. Чоловіки не зазначали будь-які аспекти їх досвіду, які необхідно поліпшити.

*Найбільш уражені сфери життя і як хвороба впливає на пацієнтів
(10 досліджень)* ^{94,95,98,100,104,107-109,111,114,115,118}

Обсерваційні, якісні і дослідження випадок-контроль виявили, що:

- Найбільш проблемними сферами для вори були: їх особистість (приватна та публічна сфери), фізична активність у повсякденному житті (ADLs), якість життя (QOL), біль, фізична та розумова втома, знижена активність, депресія, втрата довіри і мотивації, фрустрація, самосвідомість або збентеження при деформації, вплив на стосунки і сімейне життя.
- Пацієнти були стурбовані щодо: майбутнього (посилення болю і втрата працездатності); неефективності лікування, нездатності (виконувати ADLs, бути сексуально активними, працювати з відповідними фінансовими наслідками роботи, звільнення з роботи через біль).
- Пацієнти виражали такі емоції: скорботу і гнів у зв'язку з втратою здатності до звичайної роботи (до внесення необхідних змін у спосіб життя), мужність, щоб протистояти болю і щоденним очевидним втратам, страх перед майбутнім і побічними ефектами, розчарування і депресія.
- Багато пацієнтів виявили потребу у переконанні себе та інших щодо наявності у них РА (хвороба "невидима" на ранніх стадіях, і люди не розуміють хворобу). Через негативну реакцію деякі пацієнти симулюють гарне самопочуття, в той час як це не відповідає дійсності. Пацієнти хотіли б відчувати, що їх цінує суспільство (їх труднощі цінують і розуміють). Вони також вважають основною формою підтримки розуміння з боку родини. Сім'я/друзі часто переоцінюють тяжкість та особливості болю і недооцінюють негативні наслідки РА щодо життя пацієнта в цілому. Лікарі, навпаки, як правило, недооцінюють силу болю і його характеристики. Для подружжя важливо зрозуміти відчуття своїх партнерів щодо контролю їх РА і його циклічності, мати оптимістичні погляди і об'єктивно оцінювати наслідки РА.
- Пацієнти мають керувати новим "способом життя" (знайти методи лікування хвороби, адаптуватися до змін, розвивати нові навички та здібності, щоб звикнути до втрачених можливостей). Широко використовуюється адаптація для виконання повсякденної діяльності. Серед них обмеження і збільшення витрат часу для активних дій, допомога і пристрої.
- Хворі описували біль як: мінливий (80%), непередбачуваний (68%), такий, що викликає серйозні перешкоди у роботі або виконанні домашніх обов'язків (67%); виявлені недооцінка болю дружиною (чоловіком) (23% пацієнтів) і лікарем (14% хворих), іншими членами родини або друзями (38%).
- Жінки мали гірші результати оцінки якості життя, ніж чоловіки. Якість життя знижувалася з віком. Вплив РА на психічне здоров'я був нижчим у пацієнтів <50 років у порівнянні з іншими віковими групами.
- Жінки висловили стурбованість з приводу зовнішнього вигляду своїх ніг і взуття, в той час як жоден чоловік не говорив про зовнішній вигляд ніг. Чоловіки ставилися позитивно до взуття і відчували, що воно допомагає їх рухливості і зменшенню болю.
- РА впливав на особистість пацієнта, соціальну роль і самооцінку і значна кількість пацієнтів зазнала змін зовнішності, щоб пристосуватися до обмежень або щоб приховати фізичні вади.
- Важливість наслідків захворювання змінюється з часом і залежить від обставин (наприклад, на різних стадіях захворювання і в період загострення).

Надання медичної допомоги – сфера, яку пацієнти вважають важливою, сферою, що вимагає поліпшення, в тому числі надання інформації (10 досліджень)^{94,95,98,99,101,102,113,115,117,119,120}

Обсерваційні та якісні дослідження продемонстрували, що:

- Аспекти надання медичної допомоги, які важливі для пацієнтів, такі: обізнаність з РА (ніякої різниці між раннім і пізнім РА), інформація про методи супутньої терапії і про ефективність препаратів і їх побічні ефекти, комунікація (чітка та ефективна і позитивні відносини з практикуючими лікарями), доступ до інших практикуючих лікарів між запланованими призначеннями, доступ до інших відділень, знайомство з персоналом.
- Аспекти надання допомоги, які вважалися неадекватними: допомога МДК (відсутність пристосованих туалетів у лікарнях, вибір лікаря, інформація про РА, перебіг симптомів, пристрої і домашні пристосування, хороша координація допомоги і готовність відповісти на питання), обмежені контакти з постачальниками послуг, відсутність надання медичної допомоги в громаді; соціальна підтримка (нещасні від того, що повинні покладатися на партнерів або членів сім'ї); активніша участь у прийнятті рішень щодо лікування (хоча деякі хотіли, щоб лікар взяв під свій контроль лікування при погіршенні стану).
- Пацієнти хотіли мати більше інформації (особливо жінки, без різниці між раннім і пізнім РА), а зміст повинен стосуватися: діагностики, патогенезу і ліків, вправ, повсякденної діяльності, погіршення хвороби, цілей лабораторних тестів; інших способів лікування. Значна кількість хворих відчували відсутність чіткої і однозначної інформації під час лікування та відсутність загальних рекомендацій щодо наявних послуг і фінансової вигоди. Вони хотіли як усної, так і письмової інформації.
- Задоволеність наданням медичної допомоги: в деякій мірі задоволені або дуже задоволені - 68%, відчували незадоволення медичних потреб (зокрема, фізичних симптомів, наслідків хвороби – структури тіла і функції, якості медичної допомоги та медичних послуг - 27%. Незадоволення потреб асоціювалося з погіршенням здоров'я, збільшенням кількості супутніх захворювань і незадоволеністю, була стурбованість щодо комунікації (з працівниками охорони здоров'я). Жінки довіряють кваліфікації лікаря щодо взуття, але незадоволені тим, як з ними поводитися експерти, які часто відхиляли їх інтереси і потреби. Чоловіки відчували по-іншому, вони мали деякі товариські стосунки і довіряли кваліфікації лікарів.
- Рішення щодо ефективності лікування асоціювались зі зменшенням симптомів, змогою пацієнта "забути", що він є хворим на РА, зміною пріоритетів щодо результатів з плином часу, величиною поліпшення/зміни, та відрізнялись залежно від тривалості захворювання.
- Пацієнти хотіли б відчувати контроль їх стану і, як правило, відмовлялись від втручання, як способу контролю, вони відчували надію, коли медичний персонал шукав нові методи лікування. Лікування давало їм поліпшення симптомів, допомогло їм повернутися до норми і дозволило їм краще спати. Біологічні препарати надали позитивний фізичний і емоційний ефект. Задоволеність препаратами була вищою серед пацієнтів, які приймали біопрепарат, ніж серед тих, хто не отримував ці препарати.
- Більшість пацієнтів не хотіла змінювати своє лікування (в тому числі на біопрепарати) допоки їх стан не погіршиться. Значна кількість хворих відчувала, що їх лікар думав, що їм не потрібна зміна препарату або немає кращих ліків, ніж ті, які вони приймають в даний час, а деякі не бажали отримувати препарати внутрішньовенно.
- Додаткові методи лікування: багато хто спробував один або кілька методів для полегшення болю, в тому числі голковколювання і масаж. Один пацієнт зазначив, що він "не може обійтися без ... голковколювання і масажу ... і тепло дійсно допомагає". Значна кількість хворих говорили, що їм нічого не залишалось, крім того як приймати токсичні препарати, щоб уповільнити прогресування або полегшити симптоми і були

стурбовані побічними ефектами. Майже всі пацієнти сподівались, що нове дослідження знайде необхідні ліки.

- Значна кількість хворих хотіли б кращого зворотного зв'язку з вторинною медичною допомогою. Первинна медична допомога була описана як безкоштовний і критичний шлях (затримка у встановленні діагнозу і початку лікування).
- Значна кількість хворих намагалася догодити співробітниками тим, що обіцяли не бути "надокучливими". Вони були більш впевненими з медсестрами, ніж з лікарями, і тільки половина з них отримувала лікування від інших членів МДК. Наявність студентів-медиків або тих, хто здійснює догляд, а для пацієнок також побачити лікаря чоловічої статі, ставило хворих в незручне становище, особливо, коли мова йде про особисті питання (гінекологічні/емоційні).

Кореляція між демографією, характеристиками захворювання та засобами оцінки хвороби (12 досліджень)^{96,100-103,106,110,112,116,117,119}

Обсерваційні дослідження засвідчили, що:

- Прогностичними показниками гірших результатів (у тому числі непрацездатності, болю і QOL) були: біль, втома, тривалість активного захворювання, депресія, радіологічне підтвердження ураження, жіноча стать, літній вік, гірший соціально-економічний статус, рідша наявність оплачуваної роботи і подружнього життя, вища активність, більша кількість соматичних/ психологічних супутніх захворювань, більша кількість видів діяльності, на які вплинув РА.
- Низький рівень участі у прийнятті рішень асоціювалася з: молодим віком, більшим задоволенням від допомоги, наявністю партнера, продовженням праці, тривалим часом перебування у формальній освіті, меншою кількістю супутніх захворювань, зниженням активності захворювання, зниження втоми і меншим болем. Високий рівень участі у прийнятті рішень асоціювався з: молодим віком, високим рівнем формальної освіти, високим рівнем отриманої інформації і високим рівнем задоволення пацієнта.
- Потреба в інформації асоціювалася з: віком, освітою (у жінок), втомою, кількістю DMARDs, які приймав пацієнт, та з побічними ефектами (у чоловіків). переваги щодо прийняття рішення асоціювалися з: віком, освітою, кількістю DMARDs, які приймав пацієнт, та поінформованістю щодо РА (у жінок та чоловіків).
- Гірша функціональна здатність, більша кількість порушень й інвалідності при оцінці активності асоціювалися з нижчою задоволеністю фізичними можливостями, які, в свою чергу, асоціювалися з більш виразною депресією.
- Високий рівень тривоги і депресії був обумовлений сильнішим болем, втомою і нижчою прихильністю до лікування.
- Пасивне подолання хвороби було психологічним прогностичним показником як болю, так і депресії, і медіатором впливу інвалідності як на біль, так і на депресію.
- Пацієнти з РА мали значно нижчу активність в порівнянні з активністю 1 і 10 років тому, але позитивно оцінювали свою активність в майбутньому.
- Виконання багатьох видів діяльності асоціювалося з хорошим станом психічного здоров'я або психологічного благополуччя, а виконання небагатьох видів діяльності мало протилежний ефект.
- роль фізичної діяльності за SF-36 корелювала з кількістю видів діяльності, які пацієнт здійснював у минулому (1 рік, але не 10 років тому), в даний час і кількістю, яка планується в майбутньому.
- фізична функція за SF-36, проте, корелювала лише з кількістю видів діяльності, запланованою на майбутнє.
- Непрацездатність пацієнта була стрес-фактором для пацієнтів, але не для партнерів. Стрес-факторами для партнерів, але не для пацієнтів, були негативні вчинки і якість шлюбу, інвалідність пацієнта асоціювалися з тягарем для партнера. Вплив якості шлюбу на пацієнта залежить від навантаження на партнера.

- Багато пацієнтів з поганими показниками HAQ або PAS (тобто незадовільною функцією або незадовільним рівнем активності через захворювання) були задоволені своїм контролем РА в той час, як інші пацієнти з "хорошими" балами були незадоволені.
- Мета в житті асоціювалася з (багатофакторний аналіз): молодим віком, участю у дозвіллі/громадській діяльності, кращим психічним здоров'ям і оптимізмом у подоланні.

► **Недиференційована тривалість хвороби (нещодавній початок і РА з хронічним перебігом) або тривалість не вказано**

Сфери життя, які найбільше постраждали і як хвороба впливає на пацієнтів (2 дослідження) ^{122,123}

Обсерваційні і якісні дослідження засвідчили, що:

- Пацієнти розглядали РА як виклик життєздатності і активно намагалися контролювати хворобу, або пристосувалися до неї і відчували, що це є "щось таке, до чого треба звикнути" і "зробити все, що від них залежить, щоб вийти з поганої ситуації".
- Працюючі пацієнти мали значно нижчий рівень депресії, ніж непрацюючі.

Лікування – переваги і прийняття рішень (2 дослідження) ^{121,124}

Обсерваційні та якісні дослідження продемонстрували, що:

- Думки пацієнтів щодо того, хто повинен вибирати ліки (пацієнти, які не застосовували інгібітори ФНП-α): ревматологи (41%), вирішують самі (33%), невпевнені (18%), спільне рішення (7%).
- Чоловіки значно частіше віддавали право вибору ревматологу, без вікової різниці. Деякі пацієнти не відчували себе впевненими, коли приймали рішення без подальшої підтримки і обговорення з медичними працівниками, а один пацієнт вважав, що в інтернеті дуже багато інформації про смерть.
- Думки пацієнтів щодо того, хто повинен вибирати ліки (пацієнти, які застосовували анти- ФНП): всі пацієнти хотіли брати участь у прийнятті рішення – і ті, хто був залучений до спільного прийняття рішення вважали це позитивним і корисним.
- Чотири шляхи прийняття рішення:
 1. **Відмова від прийняття рішення** "залишити це в руках лікаря, оскільки "лікар знає краще";
 2. **Примусовий/усвідомлений вибір** – лікар міг мати більше успіху при застосуванні конкретного препарату, таким чином він "віддає йому перевагу ... в той час, як інший препарат може бути таким, який ти дійсно хочеш приймати"
 3. **Коллективне рішення** "дозволяє звернутися за наступною консультацією ..., піти геть, і дещо обдумати. Ви повинні бути впевнені, що це те, чого *ви* хочете".
 4. **Вибір пацієнта:** пацієнти вибирають самі "інформація має бути представлена таким чином, щоб не примушувати до вибору".
 - Більшість пацієнтів, які використовують шини з приводу РА кисті/зап'ястя повідомили, що використання шин ними залежало від тяжкості симптомів. Вони застосовували їх з метою полегшення симптомів і підтримки та іммобілізації зап'ястя. Вони знімали шину, коли повинні були знизити функціональні можливості і при виконанні брудної роботи або роботи у вологому середовищі.

Кореляція між демографією, характеристиками захворювання та оцінкою хвороби (два дослідження) ^{119,123}

Обсерваційні дослідження продемонстрували, що:

- Обізнаність щодо РА і потреба в інформації незначно відрізнялася між пацієнтами з довготривалим (> 10 років) і короткотривалим (<1 року) захворюванням.
- Високий рівень втоми, болю, підвищення функціональної недієздатності і низький рівень прийняття були показниками прогнозу щодо високої тривожності і депресії і

нижчої задоволеності життям. Психологічне благополуччя корелювало з оптимізмом, песимізмом і передбачуваним стресом, але не з медичною соціальною підтримкою, активною когнітивною і поведінковою ефективністю, тривалістю захворювання, запаленням, застосуванням антидепресантів та наявністю супутніх захворювань. Загальна соціальна підтримки значно корелювала з більш низьким рівнем депресії і більшою задоволеністю життям.

- Серед пацієнтів з нижчим рівнем стресу спостерігався незначний ефект впливу активного поведінкового подолання депресії і задоволеності життям. Проте, серед хворих з вищим рівнем стресу заняття з активного поведінкового подолання асоціювалося з нижчим рівнем депресії і вищим задоволенням життям.

5.1.5 Резюме даних доказової медицини

Обсерваційні та якісні дослідження продемонстрували наступні результати щодо пацієнтів з РА.

- Вони часто відчували брак інформації (особливо про побічні ефекти лікарських препаратів, інші варіанти лікування, пристрої і прилади, а також домашні пристосування);^{94,95,98,99,101,102,113,115,117,119,120} хотіли б брати більшу участь у прийнятті рішень щодо лікування.^{101,102}
- У багатьох випадках у пацієнтів були незадоволені потреби з боку охорони здоров'я і вони хотіли б поліпшення в кожному сегменті мультидисциплінарної команди.^{97-99,101,115} Найбільш уражені сфери життя, в яких пацієнти хотіли б поліпшення – це біль, функція, ADL та хобі^{94,95,97-102,113,115,117,119,120}.
- Показники якості життя та стану хвороби часто гірші у жінок, ніж у чоловіків^{89,97,115}
- Пріоритетом для молодих пацієнтів були біль, робота (див. Трудотерпаія в розділі 6), а також тривога і депресія^{97,115}.
 - Пріоритетом для літніх пацієнтів була функція.^{97,115}
 - Біль, втома, депресія, втрата функції, втрата активності, втручання в ADL і нездатність працювати були проблемами для багатьох пацієнтів з РА.^{87,88,90,94-103,106,110,112,113,115-117,119,120}
- Поганий психологічний стан часто асоціювався з гіршими результатами симптомів, функції і QOL.^{31,87-92,96,100-103,106,110,112,116,117,119}

5.1.6 Від доказів до рекомендацій

ГРН зазначила, що дані доказової медицини виявили низку проблем, з якими стикаються хворі на РА, які часто залишаються невизнаними працівниками охорони здоров'я. До них відносяться біль і втома, депресія, мобільність, неможливість працювати або проводити дозвілля і громадську діяльність і вплив на сексуальні стосунки. Багато з цих аспектів та ускладнення хвороби було б найкраще обговорити з відповідними членами МДК (див. розділ 6.1), а також під час щорічного огляду (див. розділ 8.2). Проте, ГРН вважає, що прагматично було б мати конкретні рекомендації для пацієнтів щодо забезпечення періодичної оцінки їх хвороби, які б містили ці важливі аспекти, і це повинно бути частиною рекомендації, пов'язаної з мультидисциплінарною командою (див. розділ 6 з МДК).

ГРН також відзначила наявність доказів потреби хворих у збільшенні їх участі в лікуванні хвороби. Через довготривалий характер ревматоїдного артриту і (з точки зору пацієнта) змін пріоритетів впродовж тривалого часу, ГРН вважає доцільним регулярно обговорення з пацієнтом усіх аспектів їх лікування (в тому числі переваги та недоліки різних терапевтичних методів). Цю точку зору найбільш активно підтримали представники пацієнтів, які також підкреслили нагальну необхідність наявності достатнього часу для дискусій з медичними працівниками легко зрозумілою мовою і визнання важливості самостійного прийняття рішення пацієнтом.

РЕКОМЕНДАЦІЯ

R6 Поясніть пацієнтам ризики і користь лікування РА таким чином, щоб вони могли їх легко зрозуміти. Впродовж перебігу хвороби слід надавати пацієнтам можливість поговорити про неї і узгодити всі аспекти лікування, а також поважати рішення, які вони приймають.

5.2 Навчання пацієнтів

5.2.1 Клінічне введення

При наданні допомоги хворим на РА пацієнти в повній мірі повинні брати участь у прийнятті рішень щодо лікування; необхідно надавати інформацію та навчати хворих з питань хвороби, її лікування і того, як людина може допомогти сама собі в лікуванні цього захворювання. Надання якісної інформації є обов'язковим для всіх працівників охорони здоров'я, як частина їх кодексу поведінки, що має сприяти розумінню хворими свого стану і прийняттю рішення щодо лікування. Інформація, як правило, надається неофіційно «віч-на-віч» в клініці, з використанням навчальних матеріалів (наприклад, листівки, книги, DVD, веб-сайти з артриту). Освіта пацієнта виходить за рамки підвищення рівня знань і є «спланованим організованим навчанням, спрямованим на сприяння добровільному прийняттю поведінки та/або переконань, які сприяють здоров'ю»¹²⁵. Додатково формується здатність ефективно самостійно надавати собі допомогу, тобто «контролювати свій стан і впливати на когнітивні, поведінкові і емоційні відповіді, необхідні для підтримання задовільної якості життя»¹²⁶ за рахунок використання освітніх, мотиваційних та поведінкових засобів. Це може бути забезпечено шляхом проведення бесід, через самонавчання чи втручання з використанням комп'ютера або в офіційно організованих групових сеансах на чолі з ревматологом або підготовленим представником від пацієнтів з артритом або іншими хронічними захворюваннями. Можуть бути використані різні формати: освітні лекції/сеанси обговорення щодо підвищення обізнаності, задоволеності і зменшення проблем; або поведінкові, які також називаються психіатричним підходом, в тому числі регулярні практичні заняття з навичок та використання домашніх програм, що сприяють зміні поведінки.

Програми надання інформації та навчання пацієнтів можуть потребувати багато часу, але важливо розглянути користь таких заходів. Баланс між зусиллями хворих на РА і медичних працівників і отриманою користю має бути добрим. Які ж докази того, що освіта впливає на симптоми, прогресування хвороби, функцію і якість життя? Зокрема:

- Після отримання інформації, чи пам'ятають її хворі на РА і чи знаходять її корисною?
- Чи веде опанування пацієнтом освітньої програми (віч-на-віч або в групі) до стійкої користі або лише до короткотривалого поліпшення?
- Чи є стадії хвороби, на яких різні освітні втручання швидше за все, будуть успішними? Чи навчання пацієнтів більш імовірно буде корисним, якщо воно буде проводитись на початку хвороби?
- Чи існують методи освіти для пацієнтів, які є більш успішними, ніж інші?

Було вирішено виключити формальну когнітивно-поведінкову терапію, оскільки вона виходить за рамки цього питання, але освітні програми з використанням поведінкового підходу розглядаються. Будь ласка, зверніть увагу, що NICE надав оцінку технології «Комп'ютеризованої когнітивно-поведінкової терапії депресії і тривоги»¹²⁷.

5.2.2 Клінічне методологічне введення

Робоча група шукала дослідження, які вивчали користь і шкоду різної інформації для пацієнта та/або методів навчання та/або різних освітніх програм для пацієнтів або самолікування щодо симптомів, ураження суглобів, функції та якості життя хворих з раннім РА або у пацієнтів із розгорнутою клінікою РА. У зв'язку з великим об'ємом доказів, були відібрані тільки РКД з 1997 року з $N \geq 50$, які мали відповідні Великобританії групи населення і, якщо це був змішаний артрит, мали питому вагу РА $> 75\%$ або підгрупу аналізу РА. Також відбиралися дослідження, в яких порівнювалося наступне:

- а) освіта/самолікування проти інших освітніх методів/самолікування
- б) освіта/самолікування проти звичайного лікування

ПРИМІТКА: Через критерії включення/виключення встановлених для цього огляду, деякі корисні дані було виключено, а саме довгострокові програми Великобританії з самолікування артриту^{128, 129}.

► Змішана популяція (ранній РА і РА з хронічним перебігом)

Було вирішено, що в зв'язку з великою кількістю доказів щодо програм освіти і самолікування, було б корисно включити опублікований мета-аналіз¹³⁰, хоча він не розподіляє популяцію з раннім РА і з встановленим захворюванням.

Було знайдено один Кокранівський систематичний огляд¹³¹, який відповідав критеріям, і базувався на РКД, які порівнювали втручання освіти пацієнта (яке включало навчальний компонент) проти відсутності втручання в контрольній групі пацієнтів з раннім та пізнім РА. Контрольна група "без втручання" отримала деяке втручання, оскільки пацієнти зверталися до лікарів для оцінки своєї хвороби. МА був добре проведеним, проте, 31 РКД, які він включав, були різної якості і відрізнялися щодо:

- засліплення (7 РКД подвійні сліпі, 20 РКД сліпі, 23 РКД – без засліплення)
- величини дослідження (від $N=18$ до $N=1140$)
- якості дослідження – максимальна кількість балів 8 (21 дослідження гарної якості (1^+ і 1^{++}), 29 низької якості (1^-))
- тривалості дослідження – тривалість втручання (від 7 годин до 15 місяців)
- тривалості дослідження – тривалість спостереження (від 8 днів до 18 місяців).

ПРИМІТКА: Оскільки Кокранівський МА об'єднав роботи, які включали пацієнтів як з раннім, так і з пізнім РА, було вирішено, що дублювати робіт (тобто документи, отримані в нашому пошуку, які вже були включені в МА) включаються в якості доказів в цей розділ як з "раннім" або з "пізнім" РА для того, щоб виявити будь-які впливи на ці підгрупи. Результати, представлені в МА, були отримані з 17 РКД лише високої якості (дані з досліджень низької якості були виключені).

► Ранній РА

Було знайдено чотири РКД¹³²⁻¹³⁶, які відповідали критеріям. Одне з цих РКД було опубліковано у вигляді двох окремих робіт^{134,135}, які містили різні результати, тому дослідження було враховано тільки один раз, хоча результати обох робіт і посилання представлені. Методологічні обмеження РКД були наступні: ті, які мали ступінь 1^+ (3 РКД), були сліпими, а аналіз ІТТ не проводився. РКД з рівнем 1^{++} було сліпим і аналіз ІТТ був проведений.

Всі чотири РКД були сліпими дослідженнями в паралельних групах, але вони відрізнялися щодо:

- розміру вибірки (від $N=64$ до $N=326$)
- тривалості дослідження (від 3 місяців до 4 років після втручання)
- лікування (1 РКД¹³² освітньої програми + DMARDs проти освітніх листівок +

DMARDs; 1 РКД¹³³ стандартної освітньої програми проти когнітивно-поведінкової освітньої програми, 1 РКД^{134,135} стандартної освітньої програми проти освітньої програми з захисту суглобів, 1 РКД¹³⁶ програма з самолікування трудотерапією проти звичайного лікування).

► РА з хронічним перебігом

Було знайдено дев'ять РКД¹³⁷⁻¹⁴⁵, які відповідали критеріям. Три з цих РКД^{137,140,142} були виключені через методологічні обмеження (несліпі і ІТТ аналіз не проводився). Методологічні обмеження інших включених РКД були наступними:

1⁺ - або сліпі (3 РКД) та/або ІТТ аналіз не проводився (2 РКД). Решта РКД оцінювалися як 1⁺⁺, оскільки були сліпими і ІТТ аналіз був виконаний.

6 включених РКД^{138,139,141,143-145} були дослідженнями в паралельних групах, але вони відрізнялися щодо:

- розміру вибірки (від N=59 до N=363)
- засліплення (4 РКД сліпі, 2 РКД несліпі/засліплення не згадується)
- тривалості дослідження (від 4 тижнів до 1 року втручання; спостереження варіювало від негайного до 9 місяців після втручання)
- лікування (1 РКД¹³⁷ включало стандартні програми навчання проти стандартного лікування; 1 РКД¹³⁸ освітньої програми + листівки проти стандартної терапії + листівки, 1 РКД¹⁴⁰ - групове навчання зі значним іншим проти тільки групове навчання пацієнтів в порівнянні з контролем самолікування; 1 РКД¹⁴² програма самолікування з залученням дружини/чоловіка + звичайне лікування проти тільки освітньої програми + звичайне лікування, 1 РКД¹⁴³ листівки з РА АСР + асоціативна карта проти листівок з РА АСР і 1 РКД¹⁴⁵ - освітня програма + інформаційний листок проти звичайного лікування + інформаційний листок).

5.2.3 Методологічне введення з економіки охорони здоров'я

Жодні економічні дослідження в охороні здоров'я не оцінювалися.

5.2.4 Заяви про докази

Таблиця 5.1 Змішана популяція (ранній РА і РА з хронічним перебігом)				
Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – краще лікування
Кокранівський МА ¹³¹ Рівень ++	Освіта пацієнта порівняно з відсутністю втручання	1-е і останнє спостереження	Показники суглобів, ШОЕ, С-реактивний білок	статистично незначущий
		1-е спостереження	Непрацездатність, загальна оцінка пацієнта, психологічний стан і депресія	Освіта (p=0,01, p=0,03, p≤0,001)
		Останнє спостереження	Непрацездатність, загальна оцінка пацієнта, психологічний стан і депресія	статистично незначущий

► Ранній РА

Освіта /самолікування порівняно зі звичайним лікуванням

•Одне РКД виявило, що ефективність лікування в групі «програма з самолікування/трудотерапії» значно краще, ніж у контрольній (без втручання) групі щодо: використання деяких методів самолікування (зокрема, вправ для рук та передпліччя, захисту суглоба і спокою); отримання робочої шини і шини для спокою, придбання та використання допоміжних пристроїв. Проте, не було різниці щодо: показників DAS28, HAQ, AIMS2 та балів самоефективності (ASES). **Рівень 1++**

Таблиця 5.2 Спеціальна освіта (КПТ або захисту суглоба) порівняно зі стандартними освітніми програмами				
Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – краще лікування
1 РКД ¹³³ Рівень 1+	Програма з когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) порівняно зі стандартними програмами навчання	Ранкова скутість, біль (ВАШ), болочі розпухлі суглоби; ШОЕ	3 місяці після втручання	статистично незначущий
		Шкала AIMS2 фізичної функції і ефекту; Шкала безпорадності артриту PAI	3 місяці після втручання	КПТ (p=0,009 і p=0,01; p=0,003)
		Шкала AIMS2 стану здоров'я і симптомів; шкала безпорадності артриту PAI; шкала загальної самоефективності	6 місяців після втручання	статистично незначущий
1 РКД ^{134,135} Рівень 1+	Освітня програма з захисту суглобів порівняно зі стандартною освітньою програмою	Біль (ВАШ), болочі і набряклі суглоби, ураження суглобів (кількість деформацій) сила стиснення, вирівнювання суглобів руки і рухливість; бали AIMS2; розміри ASE; кількість пацієнтів, які приймають ліки від РА і беруть участь в трудотерапії; PAI (ревматоїдний індекс безпорадності) вимір безпорадності	12 місяців і 4 роки після втручання	статистично незначущий
		Ранкова скутість; AIMS2 величина ADL		Захист суглобів (p=0,01 і p <0,05; обидва: p=0,04; p=0,001; p <0.01)
		Біль у руці (ВАШ) стан хвороби за загальною оцінкою і оцінкою пацієнтом, кількість загострень хвороби, кількість пацієнтів, які беруть участь у фізіотерапії	12 місяців	Захист суглобів (p=0,02 p <0,003 і p=0,03; p=0,004; p=0,005)
		Беруть участь у фізіотерапії	4 роки після втручання	статистично незначущий

Освітня програма порівняно з освітніми листівками

Було знайдено одне РКД¹³², в якому була незначна різниця між освітньою програмою + DMARD та освітні листівки + DMARD для оцінки DAS, оцінки M-HAQ та діапазону рухів плечей, ліктів і колін, шкала AIMS, СРБ, відповідність активності і захисту суглоба (але освіта значно краще щодо відповідності зі збереженням енергії). **Рівень 1+**

► **РА з хронічним перебігом**

Таблиця 5.3 Освітня програма порівняно зі стандартним лікуванням				
Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат краще лікування –
1 РКД ¹³⁹ Рівень1+	Освітня програма порівняно зі стандартним лікуванням	24 тижні	Загальна кількість відхилень показників запалення (суглобовий індекс); ранкова скутість; СРБ	Аналогічний статистично незначущий
1 РКД ¹⁴⁵ Рівень1++	Освітня програма + листівка і звичайне медичне лікування + листівка	1 рік	ранкова скутість; DAS 28	статистично незначущий
1 РКД ¹⁴⁶ Рівень1+	Освітня програма (захист суглобів)+ медикаментозне лікування (ІНФ) порівняно з медикаментозним лікуванням (ІНФ)	8 місяців	Біль (ВАШ) і HAQ; AIMS 2 виміри фізичного стану і симптомів і соціальних стосунків	Освіта (p<0,001; p<0,05)
			РАІ, AIMS 2 виміри психологічного стану і роботи	статистично незначущий
1 РКД ¹³⁸ Рівень1++	Освітня програма порівняно зі стандартним лікуванням	1 рік	РКQ – обізнаність пацієнта, p=0,0002	Освіта
			Поліпшення показників Ларсена; HAQ, показники SF-36 соціального функціонування і загального сприйняття здоров'я; РАІ, комплаєнс	статистично незначущий
1 РКД ¹⁴⁵ Рівень1++	Освітня програма + листівка і звичайне лікування + листівка	1 рік	Здатність справлятися; QOL (EMIR) симптоматичні Розміри; задоволеність пацієнта; обізнаність	Освіта (p<0,03; p<0,0001; p=0,02)
			Фізична активність (анкета Ваеске –спортивна активність і дозвілля), поведінкові зміни, нічні пробудження, HAQ (QOL), HADS тривога, і депресія, QOL (значення EMIR) втома (FACIT-F)	статистично незначущий

Одне РКД¹⁴⁶ виявило, що 75% пацієнтів вважали освітню програму дуже корисною і лише 8% не вважали її корисною взагалі щодо повсякденної активності.

Таблиця 5.4 Програма освіти/самолікування (пацієнта та інших) порівняно з освітньою програмою				
Дослідження	Лікування	Спостереження	Результат	Результат – краще лікування
1 РКД ¹⁴³ Рівень 1+	Включений партнер Програми самолікування + звичайне лікування порівняно лише з освітньою програмою для пацієнта + звичайне лікування	2 тижні і 6 тижнів після втручання	Поліпшення комунікації	Освіта для партнера + пацієнта (p<0,001)
			Активність хвороби, показники DAS28; показники DAS, розміри IRGL (мобільність, спритність і біль); психологічне функціонування (розміри IRGL); чинники стресу: біль, обмеження і залежність (CORS); здатність справлятися – зниження активності; войовниче задоволення (MMQ); соціальна підтримка (розміри IRGL); критичність з боку партнера, загальна кількість відхилень)	статистично незначущий або аналогічний
1 РКД ¹⁴¹ Рівень 1++	Освіта пацієнта + інших важливих осіб порівняно лише з освітньою програмою для пацієнта	12 міс (3 місяці після втручання)	Втома	Освіта лише для пацієнта (p=0,001)
			Активність хвороби, показник DAS28; показник DAS; всі виміри самоефективності і виміри поведінкового здоров'я; впливи на соціальні стосунки; застосування стратегій самолікування і здатності справлятися з хворобою	статистично незначущий

Освітня програма порівняно з освітніми листівками

Одне РКД¹⁴¹ встановило, що значної різниці між освітніми програмами для пацієнтів + інших значних осіб і освітніх листівок щодо показників DAS 28, вимірів самоефективності, всіх вимірів поведінкового здоров'я не було; Застосування активного самолікування; ступінь, до якої люди застосовують стратегії здатності активно справлятися з хворобою — Dutch Coping with Rheumatoid Stressors. Проте, освітня програма з освітою іншої значущої особи була значно гіршою щодо втоми. **Рівень 1 ++**

Буклет ARC + карта пам'яті порівняно з буклетом ACR

Одне РКД¹⁴⁴ встановило, що не існує значної різниці між буклетом ACR + карта пам'яті в порівнянні з буклетом ACR щодо розширення знань.

Теж саме РКД¹⁴¹ встановило, що погана здатність до читання призводить до поганих знань, що асоціюється з більшою стурбованістю і депресією. **Рівень 1 +**

5.2.5 Резюме даних доказової медицини

Кокранівський мета-аналіз¹³¹ показав, що навчання пацієнтів мало невеликий, короткотривалий вплив на працездатність, показники суглобів, глобальну оцінку пацієнта, психологічний стан і депресію. Не було жодних доказів довготривалої користі.

Групи, що навчаються, як правило, не показують переваги порівняно з контрольною групою. Одне РКД не показало різниці між освітньою програмою і освітніми листівками щодо різних результатів¹³². Інше РКД показало, що навчальна програма віч на віч, порівняно тільки зі стандартним лікуванням призвела лише до підвищення знань пацієнта і прихильності до лікування, але ніякої різниці щодо інших результатів немає^{138,139}. Були деякі докази короткотривалої користі щодо болю в руці, кількості загострень захворювання і загальних оцінок, поведінки щодо суглобової протекції та довготривалого (4 роки) зменшення ранкової скутості і зменшення відвідувань лікаря загальної практики, хоча не було ніяких змін у використанні загальноприйнятих ліків.^{134, 135} Ті ж дослідження показали менший розвиток деяких деформацій руки і, хоча не було ніякого поліпшення функції руки^{134,135}, можна було спостерігати деякі коротко- і довготривалі покращення повсякденної активності¹³³⁻¹³⁵. Одне РКД¹³⁶ виявило, що програма самолікування /трудотерапії була значно краще, ніж у контрольних групах (без втручання) щодо використання деяких методів самолікування, отримання і використання шин та інших допоміжних пристроїв.

Когнітивно-поведінкові підходи мали короткотривалу користь щодо настрою і зменшення відчуття безпорадності¹³³, а інші дослідження не показали поліпшення^{134, 135}. Відвідування програми з особою, яка здійснює догляд, чи з "іншою значущою особою" в цілому не покращує результатів.^{141,143}

5.2.6 Від доказів до рекомендацій

ГРН зазначила, що існує величезна кількість інформації, з якої важко вибрати саме те, що є ефективним. ГРН зазначила, що було багато факторів потенційного втручання. Не було жодних сумнівів, що пацієнти хочуть отримати чіткі пояснення в ході своєї хвороби і що вони хочуть отримати її як у письмовій, так і в усній формі. Хоча існують певні докази того, що при установленій хворобі письмова інформація може поліпшити деякі результати, не було знайдено ніяких досліджень, які б оцінювали письмову інформацію щодо хвороби, яка почалася недавно. Було дуже мало оцінок структурованих віч-на-віч освітніх програм, і ГРН відмітила, що це одна із сфер, що потребує подальших досліджень. Проте, у зв'язку з бажанням пацієнтів отримати як письмову, так і усну інформацію про їх стан, ГРН вважала, що було б доцільно створити рекомендації щодо такого впливу.

Ознакою багатьох досліджень була демонстрація короткотривалої, а не довготривалої користі. ГРН вважає, що це сфера, в якій було б доцільним зробити рекомендації щодо курсів підвищення кваліфікації, які можуть вирішити цю проблему; це також дозволить пацієнтам, які не хочуть отримувати інформацію на ранній стадії, мати можливість отримати її в більш пізньому терміні.

ГРН зазначила, що забезпечення пацієнтів програмами, які заохочують здійснювати самоконтроль, в даний час вважається одним з основних аспектів надання медичної допомоги при всіх довготривалих станах і, що є докази того, що групові навчання під керівництвом медичних професіоналів з застосуванням поведінкового підходу, виявилися ефективними у хворих з ревматоїдним артритом. Більшість досліджень групових програм під керівництвом навченого представника від пацієнтів, які використовують поведінковий підхід, такий як *Arthritis Self Management ProgPamme and Chronic Disease Self Management ProgPamme*, проводилися волонтерами від громади з різними ревматичними захворюваннями. ГРН вважала, що в даний час існує недостатньо

доказів, щоб виправдати ці програми спеціально для РА (хоча відповідні рекомендації щодо досліджень були внесені), але загальна концепція програм самолікування під керівництвом представника від громади була підтримана.

Таким чином, ГРН відзначила недостатність чітких доказів у багатьох сферах, необхідність подальших досліджень, а також бажання пацієнтів мати доступ до широкого спектру освітніх заходів.

Тому було б доречно зробити загальні рекомендації з підтримки низки заходів, які вже можуть бути доступні, поки подальші дослідження (в тому числі дані економічної ефективності) визначать найбільш придатні методи навчання.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R7 Надавайте усну і письмову інформацію людям з РА:

- покращуйте розуміння ними їхнього стану і його лікування, а також
- враховуйте будь-які помилки, які вони можуть мати.

R8 Пацієнтам з РА, які хочуть знати більше про свою хворобу і її лікування, необхідно давати можливість брати участь у існуючій освітній діяльності, у тому числі в програмах з самоконтролем.

6. МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА КОМАНДА

6.1 Мультидисциплінарна команда

6.1.1 Клінічне введення

Підхід з включенням мультидисциплінарної команди (медичні професіонали різних спеціальностей, такі як медсестри, фізіотерапевти, спеціалісти з трудотерапії і ортопеди, які спеціалізуються на захворюваннях стопи) часто використовується у веденні пацієнтів з ревматоїдним артритом. Склад команди в кожному центрі буде різним, але акцент повинен бути на завданнях, які відповідають індивідуальним потребам пацієнта, з метою зведення до мінімуму наслідків цього захворювання. Цей комбінований підхід поєднує навички та знання всіх членів команди щодо оцінки та лікування хвороби, але потребує високого рівня взаємодії та співпраці. Пацієнт часто може бути активним членом команди з метою вивчення і керування всіма аспектами медичної допомоги.

Цей розділ настанови оцінює докази ефективності всіх втручань, які традиційно здійснюються окремими членами мультидисциплінарної команди. Деталі відповідних втручань, які здійснюють фізіотерапевти, спеціалісти з трудотерапії і ортопеди, які спеціалізуються на захворюваннях стопи, наведені у відповідних розділах. Роль медсестри-спеціаліста з ревматології коротко наведені нижче.

► Медсестра-спеціаліст з ревматології

Медсестра-спеціаліст з ревматології є невід'ємною частиною мультидисциплінарної команди, яка надає медичну допомогу пацієнтам з ревматоїдним артритом. Хоча її роль може змінюватись в залежності від потреб служби, більшість медсестер будуть здійснювати клінічну, освітню та консультаційну допомогу. Медсестра-спеціаліст з ревматології може також брати участь у дослідженнях, веденні пацієнтів та стратегічних розробках. Проте, головною особливістю цієї посади є забезпечення фізичного, емоційного і соціального благополуччя хворих з ревматоїдним артритом з використанням підходу, орієнтованого на пацієнта.

► Клінічні аспекти

Більшість медсестер-спеціалістів з ревматології повинні обслуговувати відділення, очолювані медсестрою, де вони оцінюють і лікують пацієнтів, які працюють в тісній співпраці з консультантом-ревматологом. Це, як правило, включає обстеження суглобів, оцінку загального стану хворого, моніторинг результатів аналізу крові хворих, що отримують імуносупресивне лікування і призначення аналізів та перегляд досліджень. Деякі медсестри-спеціалісти з ревматології виконують ін'єкції в суглоби, призначають і змінюють лікування та проводять інші методи лікування, такі як інфузії. Медсестра-спеціаліст з ревматології зазвичай є професіоналом, який є головним координатором медичної допомоги в мультидисциплінарній команді, звертається до членів команди та інших установ, якщо це необхідно.

► Освіта, підтримка та консультації

Діагноз ревматоїдного артриту може бути спустошливим, але разом з членами команди медсестра-спеціаліст з ревматології може надавати підтримку і пораду, щоб допомогти зменшити страх і занепокоєння, які може викликати такий діагноз. Детальне пояснення діагнозу, медикаментозної терапії та інших стратегій і методів лікування може надавати медсестра-спеціаліст з ревматології на початку захворювання і впродовж хвороби. У зв'язку з впливом патологічного процесу і клопотаністю з приводу початку лікування, головним елементом ролі медсестри-спеціаліста з ревматології є надання легко доступної точки контакту для пацієнтів і осіб, які здійснюють за ними догляд. Більшість медсестер-спеціалістів з ревматології надають цю послугу по телефону довіри. У співпраці з мультидисциплінарною командою багато медсестер-спеціалістів з ревматології надають допомогу групам пацієнтів з самолікування з метою розширення можливостей пацієнтів і допомогти їм впоратися зі своїм захворюванням.

Освіта є важливим елементом, і більшість медсестер-спеціалістів з ревматології виступають в якості допоміжної ланки для колег і широкої медичної громадськості. Деякі з них беруть участь у розробці і реалізації освітніх програм з ревматології для медичних професіоналів. Це може бути від днів навчання до формального диплома, курсів у співпраці з університетом з метою підвищення знань і досвіду у догляді за пацієнтами з ревматоїдним артритом.

Хоча ГРН (і в особливості представники пацієнтів) визнала важливу роль медсестри-спеціаліста з ревматоїдного артриту, як описано вище, було визнано недоречним шукати докази з ролі тільки цієї спеціальності, отже, роль мультидисциплінарних команд вивчалася в повному обсязі.

6.1.2 Клінічне методологічне введення

Ми шукали дослідження, які вивчали користь і шкоду мультидисциплінарних команд щодо пацієнтів з ревматоїдним артритом з недавнім початком та зі встановленим діагнозом захворювання). Окремі дослідження були проведені в популяції Великобританії, і якщо це була популяція зі змішаним артритом, то в ній повинно було бути > 75% хворих на РА або проводився аналіз в підгрупі з РА.

Було знайдено п'ять РКД¹⁴⁷⁻¹⁵² і три серії випадків¹⁵³⁻¹⁵⁵, які відповідали критеріям включення. Одне з РКД було опубліковано у вигляді двох окремих документів^{148,149}, які повідомляли про різний час спостереження, тому дане РКД було враховано лише один раз. Проте, тут є посилання на результати обох робіт. Два РКД^{151,152} були виключені як докази в зв'язку з методологічними обмеженнями (вони були не сліпі і ІТТ аналіз не проводився). Методологічні обмеження інших включених РКД були наступні: всі вони були оцінені як 1+, оскільки вони були або сліпими або ІТТ аналіз не проводився.

► Ранній РА

Дві роботи серії випадків^{154,155}: N=110 і N=70 пацієнтів відповідно, оцінювали вплив програми медичної допомоги мультидисциплінарною командою на пацієнтів з недавнім початком РА. Prier et al¹⁵⁴ проводили 3-місячний курс лікування в той час, як Nordmark et al.¹⁵⁵ проводили 2-річний курс лікування.

► РА з хронічним перебігом

Були виявлені три РКД¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ і одна серія випадків¹⁵³ щодо пацієнтів із встановленим РА.

Три РКД порівнювали лікування МДК з лікуванням без команди (N=59) (Ahlmén),¹⁴⁷ рутинним амбулаторним лікуванням (N=68) (Vliet Vlieland, Vlijeland)^{148,149} або контрольним списком очікування (N=68) (Scholten)¹⁵⁰. Усі мали курс лікування впродовж 1 року з подальшим контролем на 2 році (Vlijeland) і 5 році (Scholten).

Серія випадків¹⁵³ вивчала вплив програми допомоги МДК на N=92 пацієнтах і мали 3-тижневий курс лікування з контролем на 3 місяці.

6.1.3 Методологічне введення з економіки в охороні здоров'я

Було виявлено і оцінено одне дослідження. Van den Hout et al.¹⁵⁶ – це голландське дослідження корисності витрат, яке порівнювало надання медичної допомоги клінічною медсестрою-спеціалістом, стаціонарну медичну допомогу мультидисциплінарної команди і медичну допомогу МДК пацієнтам денного стаціонару. Дві роботи^{157,158} були виключені, оскільки не стосувалися МДК.

6.1.4 Заяви про клінічні докази

► Ранній РА

Симптоми, функції і якість життя

- В одній серії випадків¹⁵⁴ виявлено, що програма надання медичної допомоги МДК призвела до незначних змін якості життя (AIMS) на 3 місяці спостереження. **Рівень 3**
- В одній серії випадків¹⁵⁵ виявили, що після 2 років лікування МДК всі пацієнти відчували значне полегшення болю (середня зміна ВАШ: від -16 до -24, усі $p < 0,05$), за винятком тих, хто покинув роботу і отримував допомогу по хворобі. **Рівень 3**
- *Знання і задоволеність*
- В одній серії випадків¹⁵⁴ виявили, що пацієнти, які брали участь в програмі допомоги МДК, було значне розширення знань з РА на 3 місяці спостереження (середнє збільшення балів тесту 6.2, $p < 0,0001$). **Рівень 3**

Застосування лікування РА

- В одній серії випадків¹⁵⁵ виявлено, що у пацієнтів, які брали участь в програмі допомоги МДК: не було ніяких змін щодо кількості пацієнтів, які отримували DMARDs, а кількість пацієнтів, які отримували метотрексат або комбіновану терапію з метотрексатом, збільшилася з 8% до 41% на 2 році спостереження (кінець програми лікування МДК), а також тих, хто отримував глюкокортикоїди (збільшення з 11% до 15%). **Рівень 3**

► РА з хронічним перебігом

Симптоми

- Два РКД¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ встановили, що була незначна різниця щодо суглобового індексу Рітчі на 12 тижні¹⁴⁷, 52 і 104 тижнях^{148,149}. Також незначна різниця була виявлена в самооцінці фізичного дискомфорту (шкала симптомів, BSS) і LAI (індекс суглобовів Ленсбері – болючість суглобів при натисканні або при русі) на 12 тижні¹⁴⁷ і болю (ВАШ),

кількості набряклих суглобів, втоми і сили стискування на 12, 52 і 104 тижнях;^{148,149}; ACR20 на 104 тижні^{148, 149}. **Рівень 1 +**

- Одне РКД^{148,149} виявило, що лікування в стаціонарі МДК було значно краще, ніж звичайне амбулаторне лікування: ранкова скутість на 12 тижні (MD 2.62, $p < 0,05$) і на ACR20 на 12 тижні (MD 10.0, $p < 0,05$) і 52 тижні (MD 18, $p < 0,05$). Рівень 1 +
- Одна серія випадків¹⁵³ виявила, що у пацієнтів, які брали участь в програмі допомоги МДК було значне поліпшення в: DAS (середня зміна – 0,59, 95% ДІ від – 0,8 до – 0,38, $p < 0,001$), біль, ВАШ (середня зміна – 12, 95% ДІ від – 17 до – 7, $p < 0,05$), набряк суглобів (середня зміна – 3,3, 95% ДІ від – 5,2 до – 1,4, $p < 0,05$) і суглобовий індекс Рітчі (середня зміна – 1,6, 95% ДІ від – 2,5 до – 0,7, $p < 0,05$) на 3 місяці спостереження і 26% і 52% пацієнтів відповідали критеріям відповіді ACR20 і EULAR. **Рівень 3**

Функція

- Одне РКД 148,149 встановило, що не було значної різниці між лікуванням в стаціонарі МДК і рутинним амбулаторним лікуванням щодо: оцінки HAQ на 12, 52 і 104 тижнях. Рівень 1 +
- Проте, інше РКД 150 виявило, що програма лікування МДК значно покращила показники з непрацездатності HAQ (шкала 0-5) на 52 тижні (середня зміна – 0,4, $p < 0,001$) і на 5 році (середня зміна 0,9, $p < 0,0001$). Рівень 1 +
- Одна серія випадків¹⁵³ виявила, що у пацієнтів, які брали участь в програмі допомоги МДТ було значне поліпшення в: HAQ (середня зміна – 0.16, 95% ДІ від – 0,24 до – 0,08, $p < 0,05$) і SOFI (середня зміна – 2,6, 95% ДІ від – 3,5 до – 1,7, $p < 0,05$) через 3 місяці і 26%, а 52% пацієнтів відповідали критеріям відповіді ACR20 і EULAR відповідно. **Рівень 3**

Загальна оцінка

- Одне РКД 148,149 виявило, що стаціонарне лікування МДК було значно краще щодо загальної оцінки активності захворювання пацієнта (ВАШ) впродовж 4 тижнів (MD 3,9, $p < 0,05$), 12 тижнів (MD 3,3, $p < 0,05$) і 52 тижнів (MD 2,8, $p < 0,05$) впродовж 4, 12 і 52 тижнів, проте була незначна різниця на 104 тижні. Рівень 1 +
- Одна серія випадків¹⁵³ виявила, що пацієнти, які брали участь у програмі медичної допомоги мультидисциплінарною командою, мали значне поліпшення: загальна оцінка пацієнтом і лікарем активності захворювання (ВАШ середня зміна – 13, 95% ДІ від – 18 до – 8, $p < 0,05$) на 3 місяці спостереження. **Рівень 3**

Якість життя

- Одне РКД¹⁴⁷ виявило, що медична допомога МДК мала значно кращий вплив: загальний стан здоров'я (профіль впливу хвороби – SIP; MD 3,5, $p < 0,05$), але незначний щодо показників MACL (настрій) на 12 тижні. Рівень 1 +
- Одне РКД 148,149 виявило, що стаціонарне лікування МДК було значно краще, ніж звичайне амбулаторне лікування щодо: тривоги (шкала 0-10) на 12 тижні (MD 3,3, $p < 0,05$), але незначне на 52 і 104 тижні; депресії (шкала 0-10) на 12 тижнів (MD 2,4, $p < 0,05$), але незначне на 52 і 104 тижні. Рівень 1 +
- Одне РКД 150 встановило, що на 52 тижні стаціонарне лікування МДК значно покращило здатність пацієнта справлятися з хворобою (шкала FQCI від 5 до 25), (середня зміна – 1,9, $p < 0,01$) і показників депресії Бека (шкала 0-63), (середня зміна 2,5, $p < 0,001$). **Рівень 1 +**

Біохімічні маркери

- Два РКД 147-149 встановили, що була незначна різниця між двома групами щодо СРБ на 12 тижні¹⁴⁷ і ШОЕ і СРБ на 12, 52 і 104 тижнях.^{148, 149} Рівень 1 +
- Одна серія випадків¹⁵³ виявила, що пацієнти, які брали участь в програмі медичної допомоги МДК мали значне поліпшення в ШОЕ (середня зміна – 6, 95% ДІ від – 10 до – 3, $p < 0,05$) на 3 місяці спостереження. **Рівень 3**

Використання ліків/лікування

- Одне РКД встановило, що була незначна різниця між двома групами: використання препаратів (DMARDs, НППЗ і глюкокортикоїдів) на 12 тижні. Рівень 1 +
- Одне РКД 150 виявило, що програма медичної допомоги МДК на 52 тижні покращила використання пристроїв для захисту суглобів (середня зміна 68,5%, $p < 0,001$), регулярного виконання релаксаційних вправ (середня зміна 60,5%, $p < 0,001$) і регулярної лікувальної фізкультури (середня зміна 26,3, $p < 0,001$). **Рівень 1 +**

6.1.5 Резюме заяв про докази

При ранньому РА роль МДК включає:

- визнання важливості і ефективності праці та соціальної ролі і забезпечення того, щоб пацієнт міг це виконувати¹⁵⁵
- відповідальність за навчання пацієнта¹⁵⁴
- забезпечення того, щоб пацієнти мали доступ до широкого кола спеціалістів різного профілю і кваліфікації¹⁵⁴
- моніторинг захворювань і відповідні зміни DMARD терапії для того, щоб підтримувати належний контроль¹⁵⁵.

При РА з хронічним перебігом МДК може:

- бути корисною у моніторингу та забезпеченні належного контролю захворювання^{148,149,153}, а також у наданні допомоги щодо поліпшення настрою пацієнта і можливості справлятися з цим захворюванням впродовж короткого періоду¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. Проте, не вистачає доказів, щоб показати, чи є користь впродовж тривалого періоду^{148, 149}.
- впливати на функції пацієнта^{150,153}, проте, слід зазначити, що докази суперечливі.^{148, 149}

6.1.6 Від доказів до рекомендацій

Незважаючи на відсутність продемонстрованої користі, загальна думка ГРН визнає важливість МДК, яка може надати широкий спектр послуг пацієнтам з РА, використовуючи знання та кваліфікацію спеціалістів, які доповнюють знання і досвід ревматолога, вирішуючи інші проблеми, крім суто медичних, як при недавньому початку РА, так і при встановленому РА. Було також відзначено, що можливість для пацієнтів підняти будь-які питання, що стосуються їхньої хвороби (необхідність визначена у розділі сприйняття пацієнтом і переконання – див розділ 6.3) може бути найбільш доцільно вирішуватись шляхом забезпечення постійного доступу до МДК.

Незважаючи на брак доказів, ГРН визнала, що з точки зору перспективи пацієнта, такі спеціалісти МДК як медсестра-спеціаліст проводять більше часу з пацієнтами в оцінці активності захворювання та моніторингу впливу препаратів в лікуванні їх захворювання. Партнерство в МДК є ключовим елементом у наданні належної медичної допомоги пацієнтам, що було відзначено у доповіді Quality for All Darzi report в червні 2008 року. Існує стурбованість тим, що за відсутності комплексного підходу МДК, люди можуть працювати в ізоляції, лікування може бути фрагментованим або дублюватися і це, в свою чергу, може впливати на якість отриманої пацієнтом медичної допомоги. Тому точка зору ГРН полягає в тому, що дуже важливо, щоб один з призначуваних членів МДК був відповідальним за координацію лікування своїх пацієнтів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R9** Пацієнти з РА повинні мати постійний доступ до мультидисциплінарної команди. Це повинно забезпечувати можливість періодичної оцінки (див. рекомендації 36 і 37) впливу хвороби на їхнє життя (наприклад, біль, втому, повсякденну діяльність,

мобільність, здатність працювати або брати участь у соціальній діяльності або дозволі, якість життя, настрої, сексуальні стосунки) і допомогати керувати станом.

R10 Пацієнти з РА повинні мати доступ до члена мультидисциплінарної команди (наприклад, до медсестри-спеціаліста), який відповідає за координацію їхнього лікування.

Коментар робочої групи

В Україні створення МДК є бажаним у спеціалізованих ревматологічних відділеннях, оскільки збалансує навантаження на членів медичного колективу та зменшить навантаження на лікуючого лікаря стосовно проведення бесід з хворим щодо деталей хвороби та особливостей лікування, що співпадає з принципами “treat-to-target”.

6.2 Фізіотерапія

6.2.1 Клінічне введення

Незважаючи на фармакологічні досягнення у лікуванні РА, багато пацієнтів дотепер вперше звертаються до лікаря з функціональними проблемами, які може вирішити фізіотерапія.

Фізіотерапія може зменшити біль і скутість, попередити деформацію і максимізувати функцію, незалежність та якість життя. На це націлені різні втручання, які можуть бути зручно згруповані за активними і пасивними назвами. У першій – освіта і вправи є ключовими компонентами, і до недавнього часу страх прискорення ураження суглобів обмежує активність до руху та ізометричних вправ. Проте, за останні кілька десятиліть спостерігається зміна парадигми в напрямку аеродинамічних вправ, частково підтверджених дослідженнями, які показують, що пацієнти з РА є неактивними¹⁵⁹ і мають більший ризик серцево-судинних захворювань і переломів, ніж у хворих без РА¹⁶⁰.

За даними Всесвітньої конфедерації фізіотерапевтів фізіотерапія ”спрямована на виявлення і максимізацію потенціалу руху у напрямку зміцнення здоров'я, профілактики, лікування і реабілітації в партнерстві зі своїми клієнтами¹⁶¹. Компоненти фізіотерапевтичних втручань включають:

- Лікувальна фізкультура – на землі і у воді (гідротерапія/водна фізіотерапія) і включає аеробну активність, гнучкість і вправи на зміцнення м'язів, основні вправи на стабільність, відновлення рівноваги, сприяння розвитку фізично активного способу життя.
- Навчання пацієнтів і самоконтроль – стратегії захисту суглобів, збереження енергії/управління втомою, навчання гігієні сну, управління спалахами хвороби, стратегії з полегшення болю, навчання релаксації, фізичним вправам і рекомендації з фізичної активності.
- Термотерапія – гарячі/холодні пакети, парафінові/воскові ванни та інфрачервоні процедури.
- Електротерапія – черезшкірна електрична стимуляція нервів (TENS), ультразвук,
- імпульсна електромагнітна енергія (PEME), Інтерференційна терапія (IFT) і лазер.
- Забезпечення та навчання використанню допоміжних пристроїв – милиць, шин, ортезів, устілок.
- Мануальна терапія – включає мобілізацію, маніпуляції, міофасціальне полегшення, терапія тригерних точок, голковколювання і масаж.

Повідомляється про втричі підвищений ризик переломів стегна при ревматоїдному артриті в центральній Фінляндії¹⁶². Частково на це можуть впливати пацієнти з РА, які мають обмежені фізичні можливості з самого початку захворювання¹⁶³. Інтуїтивно здається, що стратегії вправ, спрямованих на поліпшення і підтримку здоров'я, можуть підвищити біомеханічну ефективність. Користь від фізичної активності та стратегії

фізичних вправ може бути очевидною тільки тоді, коли є достатній стимул, виконуються регулярно і стабільно, тому питання згоди може бути настільки ж важливим як і сама активність.

Пасивне лікування, успіх якого залежить не стільки від згоди пацієнта, включає методи мануальної терапії та застосування електрофізичних засобів. Вони використовуються обмежено при певних клінічних порушеннях і спрямовані на розширення можливостей щодо виконання фізичних вправ або збільшення фізичної активності. Мануальна терапія – це "клінічний підхід, при якому використовуються певні методи руками", який включає мобілізацію і маніпуляції на суглобах і м'яких тканинах¹⁶⁴. Електрофізичні засоби представляють як термотерапію (поверхнєве тепло/холод), так і електротерапію (див. приклади вище) і використовуються, щоб зменшити біль і поліпшити функцію.

Фізіотерапія РА застосовує мультимодальний або комплексний підхід, який полягає у поєднанні навчання, фізичних вправ і застосування знеболюючих засобів, в залежності від клінічних потреб і цілей, узгоджених між лікарем і пацієнтом. Заохочення в застосуванні стратегій самопомоги і самоефективності щодо регулярної фізичної активності є загальною стратегією і потребує підтримки і зміцнення навчальних заходів щодо зміцнення здоров'я.

При розгляді ефективності фізіотерапії необхідно провести оцінку доказів фізіотерапії в мінімізації впливу захворювання на симптоми, ураження суглобів, функцію і якість життя впродовж життя з РА. Зокрема:

1. Які стратегії фізичних вправ, якщо такі є, найбільші корисні щодо симптомів, уражень суглобів, функції та якості життя?
2. Які зі стратегій мануальної терапії найкраще і найтриваліше можуть забезпечити полегшення симптомів і покращити функцію?
3. Які електрофізичні засоби можуть запропонувати найбільші терапевтичні ефекти з точки зору симптоматичного полегшення і покращення функції і тривалості?

6.2.2 Клінічне методологічне введення

Ми шукали дослідження, які вивчали ефективність різних аспектів фізіотерапії щодо симптомів, ураження суглобів, функції і якості життя у пацієнтів з РА (ранній РА і встановлене захворювання). У зв'язку з великим обсягом доказів були відібрані тільки мета-аналізи і РКД, які стосувалися відповідної групи населення Великобританії і певного втручання, якщо популяція включала змішаний артрит, то повинно було бути > 75% РА або аналізу підгруп РА, а також випробувань, які досліджували TENS і вправи, вибірка повинна бути $N \geq 50$ (і зміцнюючих вправ, $N > 70$).

Було знайдено п'ять системних оглядів/МА¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ і 17 РКД¹⁷⁰⁻¹⁹¹, які відповідали критеріям включення. Три з цих РКД були опубліковані у вигляді статей, які повідомляли про різні результати або точки часу і тому ці випробування були враховані один раз, проте, повідомлялися результати з усіх робіт з посиланнями на них у цій роботі. Три РКД^{172,185-188,192,193} були виключені через методологічні обмеження (несліпі і ІТТ аналіз не проводився). Методологічні обмеження решти РКД були наступні: всі вони були оцінені 1+ через те, що були сліпими і ІТТ аналіз не проводився (6 РКД) або несліпі і ІТТ аналіз був виконувався (1 РКД), або сліпе і ІТТ аналіз був виконаний, але мали високі показники відсіву (2 РКД). Одне з РКД¹⁹⁰ з вправ було включено, хоча воно мало невелику вибірку <70, тому що це було єдине випробування з вправ, яке розглядало пацієнтів з активним РА.

Всі випробування, за винятком одного¹⁹¹ (пацієнти з нещодавно виявленим РА), проводилися стосовно пацієнтів з встановленим РА, МА використовувати випробування зі змішаною популяцією (недавній початок і РА з хронічним перебігом).

► Змішана популяція (ранній і РА з хронічним перебігом)

Було виявлено п'ять систематичних оглядів/МА¹⁶⁵⁻¹⁶⁹, які відповідали критеріям. Всі МА були добре проведені, проте, РКД, включені в аналіз, були різної якості.

Перший систематичний огляд/МА¹⁶⁵ розглядав терапію теплом і холодом і включав 7 РКД в аналіз, всі були від поганої до помірного якості. Проте, РКД відрізнявся щодо:

- пацієнтів (N=4 стаціонарні, N = 7 амбулаторні)
- тривалості захворювання (від 5 років або менше до 14 років)
- втручання (1 РКД кожен на лікуванні льодом, парафінових ваннах плюс вправи, трьох різних методах термотерапії (парафінові ванни, фарадичні ванни і ультразвук), різних температурах нагріву, 2 РКД тепла)
- групи порівняння (контроль, фізичні вправи, кріотерапія)
- розміру Дослідження (від: N=14 до N=90).

Другий систематичний огляд/МА¹⁶⁶ розглядав лазерну терапію і включав в аналіз 6 РКД, які відрізнялися щодо:

- втручання – довжина хвилі (1 РКД 633 нм, 1 РКД 850 нм, 1 РКД 820 нм, 1 РКД 830 нм, 1 РКД 820 нм і 1 РКД 632,5 нм)
- втручання - вихідна потужність (1 РКД 10 мВт, 1 РКД 940 мВт, 1 РКД 40 мВт, 1 РКД 21 мВт, 1 РКД 15 мВт і 1 РКД 1 мВт)
- порівняння (5 РКД з плацебо і 1 РКД контралатерального суглоба)
- розміру дослідження (від: N=17 до N=72)
- засліплення (4 РКД подвійне сліпе, 1 РКД потрійне сліпе, 1 РКД частково сліпе).

Третій систематичний огляд /МА¹⁶⁷ розглядав лікування TENS і включав 3 РКД (всі належної якості) в аналіз, але відрізнялися щодо:

- втручання (1 РКД 15 хвилин 70 Гц, 1 РКД 20 хвилин в 100 Гц, 1 РКД 5 хвилин 70 Гц)
- групи порівняння (2 РКД з плацебо, 1 РКД AL-TENS)
- розміру дослідження (від: N=19 і N=33)
- засліплення (1 РКД подвійне сліпе, 1 РКД сліпе, 1 РКД несліпе)
- спостереження (1 РКД 15 днів, 2 РКД не вказано).

Четвертий систематичний огляд /МА¹⁶⁸ розглядав ультразвукову терапію і включав 2 РКД (які були від поганої до помірної якості) в аналіз і мав 3-тижневу фазу лікування. Проте, РКД відрізнялися щодо:

- втручання (1 РКД ультразвук поєднувався з вправами або з електричним струмом, парафіновими ваннами або електричним струмом і вправами; 1 РКД лише ультразвук)
- групи порівняння (плацебо ультразвук)
- розміру дослідження (1 РКД N=30 і 1 РКД N=50)
- засліплення (1 РКД подвійне сліпе, 1 РКД несліпе)

П'ятий систематичний огляд /МА¹⁶⁹ розглядав вправи тай чи і включав в аналіз 4 РКД (які були поганої якості і не сліпі), проте відрізнялися щодо:

- втручання (1 РКД навчання щодо здоров'я + діапазон руху (ROM) танці та релаксація); 1 РКД пероральні китайські трави + навчання + вправи + масаж + гарячий компрес, 2 РКД вправи тай-чи)
- групи порівняння (2 РКД пероральні китайські трави + відсутність вправ)
- розміру дослідження (від: N=28 і N=100)
- тривалості дослідження – тривалість втручання (від 8 до 10 тижнів)

► Ранній РА

Включене РКД¹⁹¹ було методологічно відповідним рандомізованим дослідженням паралельних груп з N=228 пацієнтів. Випробування порівнювало дві різні групи лікування: вправи (здорова фізична активність) в порівнянні зі звичайною терапією впродовж 1- річної фази лікування.

► РА з хронічним перебігом

13 включених РКД відрізнялися щодо наступного:

- розміру вибірки (від: N=57 до N=310)
- засліплення (12 РКД сліпі, 1 РКД несліпі)
- тривалості дослідження (від 3 тижнів до 2 років, спостереження 1 РКД 6 місяців)
- лікування (2 РКД загальна РТ, 11 РКД вправи)

6.2.3 Методологічне введення з економіки в охороні здоров'я

Було виявлено і оцінено одне дослідження. Van den Hout et al.¹⁹⁴ – це голландський аналіз корисності витрат, який порівнює довготривалу програму вправ високої інтенсивності (програма PАРІТ) зі звичайною індивідуальною фізичною терапією.

6.2.4 Заяви про клінічні докази

► Змішана популяція (ранній РА і РА з хронічним перебігом)

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат найкраще лікування –
1 МА ¹⁶⁵ Рівень 1 ⁺⁺	Коліно: терапія теплом (50°F vs 60°F і 50°F vs 70°F)	72 год (кінець лікування)	Вимірювання болю (кількість морфіну)	Незначний
1 МА ¹⁶⁵ Рівень 1 ⁺⁺	Коліно: пакети з льодом порівняно з пакетами з теплом	5 днів (кінець лікування)	Термографічний індекс, окружність суглоба, кількість пацієнтів, які віддають перевагу льоду, кількість пацієнтів з полегшенням болю і скутості	Незначний
	Плече: пакети з льодом порівняно з пакетами з теплом	3 тижні (кінець лікування)	анкети з болю МакГілла, згинання та відведення ROM	Незначний
	Кисть: ванни з воском порівняно з контролем	4 тижні (кінець лікування)	Зміни в згинанні і випрямленні домінуючої руки, функція щипка, сила стискання, біль у відповідь на рухи з опором і без опору і зміни в скутості (обидві руки)	Ванни з воском (всі p=0,04)
			Функція стискання	Незначний
	Кисть: ванни з воском вправи порівняно з вправами	4 тижні (кінець лікування)	Зміни в згинанні і випрямленні домінуючої руки; зміна в силі щипка і функції; зміни болю при русі з опором і без опору і зміни в скутості	Ванни з воском (всі p=0,04)
			Функція щипка	Незначний
Кисть: ванни з воском порівняно з вправами	4 тижні (кінець лікування)	Зміни в згинанні і випрямленні домінуючої руки; зміна в силі щипка і функції; скутість (обидві руки) і біль при русі з опором і без опору	Ванни з воском (всі p=0,04)	

	Кисть: терапія воском порівняно з ультразвуком	Кінець лікування 1,2,3 тижні	Стискання руки; PIP довжина замкнутої кривої суглоба; індекс суглоба; своєчасне завдання, оцінка активності ROM (лише 3 тижні)	Незначний
	ванни з воском порівняно з фарадичними ваннами + ультразвук	Кінець лікування 1,2,3 тижні	Стискання руки; окружність PIP; індекс суглоба; своєчасне завдання	Незначний
	Кріотерапія порівняно з контролем	1,2,3 тижні	Оцінка активності	Незначний
		Кінець лікування 2,3 і 4 дні	Зміна післяопераційного набряку	Незначний

Таблиця 6.2 Лазер

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 MA ¹⁶⁵ Рівень 1 ⁺⁺	Лазер порівняно з плацебо	Кінець лікування (10 і 20 тижнів)	Зміна болю (ВАШ); біль шкала 0-12; коліно ROM (ліве і загальний) тривалість вранішньої скутості;	Лазер (більшість p<0,01)
			Біль (MacGill); суглобовий індекс Рітчі; НАQ; ROM (PIP, MCP, праве коліно і щиколотка) вранішня скутість; РФ+; сила стискання (кг), припухлість (правого надколінного, MCP і PIP), швидкість ходьби і СРБ	Незначний

Той же самий MA¹⁶⁶ також виявив, що не було ніяких істотних відмінностей між лазером і плацебо щодо: методологічної якості; тривалості лікування (болю); суглобів в порівнянні з додаванням нервів (біль) і довжина хвилі (біль). Проте, була значна різниця на користь дози: низькі дози лазерної терапії (≤ 3 Дж/см²) в порівнянні з плацебо, але не високі дози лазерної терапії в порівнянні з плацебо (щодо зміни болю (ВАШ), але незначний ефект щодо сили стискання).

Рівень 1 ++

Таблиця 6.3 Ультразвук

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 MA ¹⁶⁸ Рівень 1 ⁺⁺	УЗ порівняно з плацебо	10 тижнів (кінець лікування)	Зміни в: кількості болючих суглобів і припухлих суглобів; тильному згинанні кисті і силі стискання	УЗ (p<0,001)
			Зміни в: окружності PIP і тривалості вранішньої скутості	Незначний

	Рука: УЗ порівняно з воском	Кінець лікування (1,2 і 3 тижні)	Стискання руки; окружність РІР; суглобовий індекс; завдання вчасно і показники активності	Незначний
	Рука: УЗ порівняно з фарадичними ваннами + УЗ	Кінець лікування (1,2 і 3 тижні)	Показники активності	УЗ (p<0,05)
	Рука: УЗ порівняно з фарадичними ваннами + ванні з воском	Кінець лікування (1,2 і 3 тижні)	Стискання руки; окружність РІР; суглобовий індекс; завдання вчасно; ROM	Незначний
	Рука: УЗ порівняно з фарадичними ваннами + ванні з воском	Кінець лікування (1,2 і 3 тижні)	Показники активності	УЗ+фарадичні ванни (p<0,05)
	Рука: УЗ порівняно з фарадичними ваннами + ванні з воском	Кінець лікування (1,2 і 3 тижні)	Стискання руки; окружність суглобів РІР; суглобовий індекс; завдання вчасно; ROM	Незначний

Таблиця 6.4 TENS

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат найкраще лікування –
1 MA ¹⁶⁷ Рівень 1 ⁺⁺	Рука: TENS порівняно з плацебо	Кінець лікування (10 і 20 тижнів)	Зміна болю в спокою (ВАШ)	TENS (p<0,00001)
			Зміна болю при стисканні	Незначний
	Рука: С-TENS порівняно з плацебо	Кінець лікування (той же день)	Зміна болючості суглоба	С-TENS (p=0,004)
			Біль у спокою (ВАШ); біль при стисканні (ВАШ) і болючі суглоби	Незначний
Рука: С-TENS порівняно з AL-TENS	Кінець лікування (15 днів)	Кількість пацієнтів з поліпшенням	Незначний	

Таблиця 6.5 Вправи

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат найкраще лікування –
1 MA ¹⁶⁵ Рівень 1 ⁺⁺	Рука: вправи порівняно з контролем	Кінець лікування (4 тижні)	Зміни в: згинанні і випрямленні доміантної руки, силі стискання; функції стискання і щипка, скутості (обох рук), болю при рухах з опорою і без опори	Вправи (усі p=0,04 крім згинанні/випрямленні p=0,004)
1 MA ¹⁶⁹ Рівень 1 ⁺⁺	Вправи Тай чи порівняно з контролем	Від 8 до 10 тижнів	ROM – згинання підшви; згинання нижньої частини кінцівки; відведення	Тай чи (p=0,02); P=0,004; p=0,003)
			Функціональна оцінка; індекс Рігчі; припухлі суглоби; ходьба 50 футів; сила стискання; загальна оцінка пацієнтом; кількість	Незначний

			оцінених ”відновлень“ через 2 міс і 3 міс; ROM – згинання плеча, обертання плеча зовнішнє і внутрішнє, загальноа оцінка верхньої кінцівки; оцінка задоволеності – користь і частота	
--	--	--	---	--

► Ранній РА

Фізичні вправи порівняно з контрольною групою (звичайне лікування)

Одне РКД¹⁹¹ виявило, що програма фізичних вправ була значно кращою, ніж у контрольній групі (звичайне лікування) на 1 році: EuroQol EQ-5D (ВАШ), тест на своєчасне вставання і сили стискання (обидва $p < 0,01$). Проте, була незначна різниця: ROM; болю (ВАШ); HAQ-DI; DAS28; відсоток пацієнтів, які отримували різні види лікування та відсоток пацієнтів, які досягли здорової фізичної активності. **Рівень 1 + +**

► РА з хронічним перебігом

Таблиця 6.6 Загальна фізіотерапія

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКВ ¹⁷³⁻¹⁷⁴ Рівень 1 ⁺⁺	РТ порівняно з контролем (список очікування)	6 тижнів (кінець лікування)	Вранішня скутість	РТ ($p < 0,036$)
			Біль (ВАШ), сила стискання, болючість суглобів	
			Стенфордська шкала самоефективності	Незначний
		52 тижні	Біль (ВАШ), вранішня скутість; сила стискання, показники болючості суглобів, Стенфордська шкала само ефективності і ADL	РТ ($p < 0,001$ крім ADL $p < 0,05$)
1 РКВ ¹⁷⁵ Рівень 1 ⁺⁺		3 тижні	Індекс Рітчі, біль (ВАШ), ROM і ADL	РТ (всі $p < 0,005$)
			ШОЕ і розмір суглоба	Незначний

Таблиця 6.7 Зміцнення/мобілізація

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКВ ¹⁷⁶ Рівень 1 ⁺⁺	Захист суглобів+ зміцнення/ мобілізація Вправи порівняно з захистом суглобів	6 місяців	Домінантне ключове стискання AIMS2; функція верхньої кінцівки, була гіршою щодо кількості не втримання	Захист суглоба+ вправи ($p < 0,01$)
			AIMS (функція кисті і пальців); Показники функції Jebsen-Taylor; індекс згинання пальця правої руки; домінуюче найбільше стискання; показники болючості припухлості суглобів і загальна оцінка пацієнтом активності захворювання	Незначний

1 РКВ ¹⁷⁰ Рівень 1 ⁺⁺	Вправи на зміцнення (реабілітація) Порівняно з контролем (список очікування)	5 тижнів (кінець лікування)	Сила чотириголових м'язів	Вправи (p<0,05)
		5 тижнів і 6 місяців спостереження	Показники НАQ	Незначний Вправи (p<0,05)
		5 тижнів і 6 місяців спостереження	Вранішня скутість, біль (ВАШ), загальна оцінка пацієнтом і консультантом і припухлі і болючі суглоби	Незначний
1 РКВ ¹⁹⁰ Рівень 1 ⁺⁺	Інтенсивні вправи (реабілітація) порівняно з консервативними вправами	24 тижні	Відповідь ASR; сила м'язів (ізометричне розтягування)	Інтенсивні вправи (p<0,05)
			Припухлі суглоби, ШОЕ, біль (ВАШ), рухливість суглобів, DAS, НАQ, час ходьби 50 футів, рухливість суглобів (EPM-ROM)	Незначний

Таблиця 6.8 Гідротерапія

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКВ ¹⁷⁷ Рівень 1 ⁺	Гідротерапія порівняно з вправами на суші	3 місяці	Самооцінка загального ефекту лікування	Гідротерапія (p<0,0001)
			Корисність EQ-5D і VAS, НАQ, біль (ВАШ) і час проходження 10 м	Незначний
1 РКВ ¹⁷⁵ Рівень 1 ⁺⁺	Гідротерапія порівняно з вправами на суші порівняно з зануренням сидячи порівняно з прогресуючою релаксацією	4 тижні (кінець лікування)	Індекс Рітчі (болючість суглобів) і AIMS2 (настрій і напруженість)	Гідротерапія (всі p=0,03)
			ROM коліна і зап'ястя; вранішня скутість, сила стискання; AIMS2 (фізичні можливості, біль, громадська робота і хвилювання) і біль (McGill)	Незначний

Таблиця 6.9 Діапазон руху і опору

Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКВ ¹⁷⁷ Рівень 1 ⁺	ROM вправи порівняно з контролем (активний спосіб життя)	12 тижнів	Болючість суглобів у лівій руці	Вправи (p<0,05)
			Болючість суглобів у правій руці, MCP і PIP розтягування, рухливість і сила стиснення (правої і лівої рук)	Незначний
1 РКВ ¹⁷¹ Рівень 1 ⁺	Опір + ROM вправи порівняно з контролем (активний)		Рухливість лівої руки	Вправи (p<0,005)
			Болючість суглобів, MCP і PIP розтягування і сила стискання лівої і правої рук, рухливість в	Незначний

	спосіб життя)		правій руці	
--	---------------	--	-------------	--

Таблиця 6.10 Аеробіка				
Дослідження	Лікування	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКВ ^{179,180} Рівень 1⁺⁺	Аеробні вправи високої інтенсивності (РАРІТ) порівняно з контрольною групою (звичайне лікування)	Понад 2 роки	Ураження на радіографічному зображенні (показники Ларсена для всіх суглобів рук і стоп; і для невеликих суглобів тільки стоп – всі $p=0,047$) і мінеральної щільності кісток стегна	Вправи (всі $p<0,05$)
			Ураження на радіографічному зображенні (показники Ларсена для всіх суглобів тільки рук) і мінеральної щільності хребта	Незначний
		1 і 2 роки	Показники MASTAR і сила м'язів	Вправи (всі $p<0,05$)
			Показники HAQ, показники DAS4 і ураження на радіографічному зображенні (показники Ларсена для великих суглобів)	Незначний
1 РКВ ¹⁸³ Рівень 1⁺	Аеробні вправи (самостійне тренування порівняно з самостійним тренуванням + ЗЕ тренування порівняно з груповими тренуваннями порівняно з груповими тренуваннями і басейном) порівняно з контрольною групою (без тренувань)	2 роки	ШОЕ, кількість припухлих суглобів, біль (ВАШ), вранішня скутість, HAQ, показники Ларсена, функціональні показники і ізометрична сила м'язів розгинувачів коліна; відмови	Всі незначні крім відмов від аеробіки, які гірші
1 РКВ ¹⁸² Рівень 1⁺	Групові заняття аеробікою порівняно з контролем (звичайні вправи)	Понад 12 тижнів	Всього симптомів; час ходьби і сила стискання	Аеробіка ($p=0,04$; обидва $p<0,005$)
			Час ходьби і сила стискання	Аеробіка (обидва $p<0,005$)
	Аеробні вправи вдома порівняно з контролем (загальні вправи)		Всього симптомів	Незначний

1 РКВ ⁸⁴ Рівень 1+	Індивідуальні аеробні вправи порівняно з загальними вправами	12 місяців	Показники MASTAR, HAQ, DAS28 і QoL RAQOL і RAND-36 психічного і фізичного здоров'я)	Незначний
---	--	------------	---	------------------

6.2.5 Заяви про докази з економіки в охороні здоров'я

Середньорічна вартість медичної допомоги пацієнту за програмою PAPIТ складала 2115 євро, в порівнянні з 1683 євро для звичайного лікування. Група PAPIТ не показала суттєвої різниці у QALY за SF-6D і EQ-5D і ВАШ програми звичайного лікування показали вищий показник QALY. Дослідження повідомляє ICER щодо загальних соціальних витрат (але не прямих витрат на медичне обслуговування), підсумувавши, що використання EQ-5D і ВАШ, UC має більшу корисність витрат, а використання SF-6D ICER це 67 000 євро за QALY, але без суттєвої різниці щодо чистої користі. Тому цей документ не показує переконливих доказів економічної ефективності на підтримку програми вправ високої інтенсивності¹⁹⁴.

6.2.6 Резюме заяв про докази

Загалом, фізичні вправи викликають позитивну відповідь з точки зору фізичної та психологічної користі^{149,169,171,177,181-183}. Програми аеробних (динамічних) вправ поліпшують компоненти пов'язаного зі здоров'ям фітнесу, поліпшують психологічний стан, зменшують біль і втому і позитивно впливають на функціональні можливості без загострення захворювання або прискорення ураження суглобів¹⁸⁰⁻¹⁸³. Спеціальні вправи, спрямовані на зміцнення діапазону рухів (гнучкість суглобів) або сили м'язів (силові тренування) призводять до деякого поліпшення^{171,181}. Більшість доказів отримано у пацієнтів з хронічним стабільним РА функціональних класів I/III.^{181,183} Вправи у воді приносять аналогічну фізичну користь, як і вправи на землі, але можуть мати додаткові і важливі психологічні ефекти (які позитивно впливають на згоду).^{171,177} Прийняття стратегій регулярної фізичної активності та вправ буде більше успішним, якщо є особистий контакт з медичними професіоналами, коли обговорюються користь і перепони до вправ і є можливість групового контакту.

Існує ряд доказів, що комплексна медична допомога, яка надається в громаді і вирішує конкретні потреби пацієнта через навчання, фізичні вправи і умови полегшення болю, приносить довготривалу користь щодо власної ефективності, знань з лікування хвороби і деяких вимірів активності захворювання і функції.^{173, 174}

Даних щодо очевидної користі електрофізичних засобів у лікуванні РА недостатньо. Наявні дані вказують на суперечливі результати, в основному, дослідження поганої якості, в яких втручання і результати сплутують синтез, тому особливої довіри до результатів немає. Проте, деякі засоби, наприклад, TENS, воскові ванни показують, що може відбуватися короткотривале полегшення симптомів.^{165, 167}

Терапевтичний ефект мануальної терапії не може бути визначений для РА в зв'язку з браком літератури в цій галузі.

6.2.7 Від доказів до рекомендацій

Фізичні вправи на суші або в воді корисні для більшості хворих з ревматоїдним артритом.

ГРН вважає, що необхідно, щоб усі пацієнти з ревматоїдним артритом мали доступ до періодичного огляду, консультацій з фізіотерапії щодо включення належним чином підготовлених вправ, направлених на покращення як загального здоров'я, пов'язаного з фітнесом, так і конкретних проблем опорно-рухового апарату і рівноваги в їхньому житті.

Узгодженість щодо вправ була підкреслена як особлива проблема. Консенсус ГРН полягав у тому, що дуже важливо, щоб всі члени МДК надавали людям з ревматоїдним артритом послідовну підтверджуючу інформацію про їх користь.

ГРН зазначила, що електрофізичні засоби, такі як ванни з воском і TENS були аналогічними щодо знеболення, хоча немає жодних доказів довготривалого впливу на прогресування захворювання, багато пацієнтів вважають, що вони надають короткотривале полегшення симптомів. Консенсус ГРН полягав у тому, що передчасним є відмовлятися від цих процедур, які можуть надавати пацієнтам паліативний ефект.

При розгляді доказів з комплексної фізіотерапії ГРН зазначила, що результати перспективні і буде отримана користь від додаткових досліджень.

РЕКОМЕНДАЦІЯ

R11 Пацієнти з РА повинні мати доступ до фізіотерапевта щодо періодичного огляду (див. Рекомендації 36 і 37), щоб:

- поліпшити загальну фізичну форму і заохотити до регулярного виконання фізичних вправ
- вивчити вправи для зміцнення гнучкості суглобів, сили м'язів і керування іншими функціональними порушеннями
- навчитися полегшувати біль на короткий термін такими методами, як черешкпірна електричні стимулятори нервів [TENS] і ванни з воском.

6.3 Трудотерапія

6.3.1 Клінічне введення

Трудотерапія має на меті поліпшення здатності людини виконувати повсякденну діяльність, брати участь у важливій для життя роботі, відігравати важливу роль на роботі, вдома, на відпочинку та у соціальному житті, сприяти успішній адаптації до життя, а також запобігати або зменшувати функціональні і психологічні проблеми. Комплексні програми трудотерапії можуть включати широкий спектр заходів (див. таблицю 6.11 нижче). Здатність самопомоги з використанням таких стратегій, як захист суглобів і керування втому є центральною частиною лікування. Підвищення узгодженості необхідно, і трудотерапія часто пропонує когнітивно-поведінкові підходи. Приділяється особлива увага трудотерапії на підтримку функції руки при РА. “Ми користуємося руками у виконанні усієї роботи, тому зберегти їх дуже важливо для мене“. Трудова реабілітація надається тим, хто ще працює з ризиком втрати роботи, а також безробітним. ”Робота допомогла мені підвищити самооцінку. Я щиро вірю, що якщо б я не працював, мій РА прогресував би швидше, і мені було б гірше, ніж зараз“. ”Візит [оцінка трудотерапевта роботи] став поворотним моментом в моєму житті ... з пристосуванням до стану, я зміг продовжувати підтримувати свою сім'ю ... і досягти успіху на робочому місці“ (Національне товариство з ревматоїдного артриту, NPAS буклет: Я хочу працювати: керівництво з самопомоги людям з РА (2007)¹³.

Таблиця 6.11 Комплексні втручання трудотерапії	
Втручання трудотерапії	Терапія включає
Реабілітація активності у повсякденному житті (ADL)	Навчання з самопомоги (групові та індивідуальні)
Відновлення роботи: у тому числі оцінки роботи на місці, ергономіки/адаптації, контактів з роботодавцем, адаптація до робочого середовища, оцінка функціональної здатності і зміцнення загартованості	Навчання з захисту суглобів; енергозбереження/ керування втомую та навчання гігієни сну Допоміжні пристрої

Вивчення волонтерської роботи та навчання дорослих, реабілітація з дозвілля	Ортези
Стрес і керування болем	Терапія рук і верхніх кінцівок і вправи
Тренування релаксації	Терапевтичні втручання
Тренінг з комунікації і самовпевненості	Оцінка вдома, рекомендація модифікації середовища та адаптації житла
Консультації (можуть також надавати когнітивно-поведінкову терапію з навчанням)	Призначення мобільних засобів (у тому числі інвалідного візка / допоміжних пристроїв)
Сім'я / догляд та підтримка	Поради з догляду за ногами
Консультації з соціального забезпечення і громадських ресурсів	Вправи для здоров'я і благополуччя

Трудотерапія має подвійне навчання щодо відновлення фізичного і психічного здоров'я. Багато хворих з РА обговорюють "розчарування", спричинене численними функціональними труднощами, болем, втому, а іноді відчуття напруги або поганий настрої. Таким чином, психологічне втручання часто використовують, щоб допомогти людям в адаптації до життя зі своєю хворобою.

Дані показують¹⁹⁵⁻¹⁹⁹, що на ранньому етапі близько 60% хворих мають проблеми, при яких можливо отримати користь від трудотерапії з приводу захворювання руки (захист суглобів, вправи для рук, ортези) і навчання з діяльності у повсякденному житті (ADL). Більше третини хворих, які страждають на РА, можуть отримати користь від повернення до роботи. На пізніших стадіях захворювання цей показник може бути вищим. Які є докази того, що трудотерапія впливає на симптоми, прогресування захворювання, функції та якість життя при початковому або встановленому РА? Зокрема:

- Чи допомагає трудотерапія підтримувати функціональну здатність та/або сповільнити її погіршення?
- Чи терапія руки (тобто захист суглобів, вправи для рук, шини) має вплив на підтримання функції руки?
- Чи трудотерапія допомагає підтримувати або поліпшувати участь у соціальному житті, зокрема, в роботі?
- Чи трудотерапія має вплив на психологічний стан?

6.3.2 Клінічне методологічне введення

Ми шукали дослідження, які вивчали ефективність різних аспектів трудотерапії щодо симптомів, ураження суглобів, функції і якості життя у пацієнтів з РА (недавній початок і встановлене захворювання). Через велику кількість доказів відбиралися тільки МА і РКД, які стосувалися населення Великобританії; якщо популяція включала змішаний артрит, то повинно було бути >75% РА, аналіз підгруп РА і випробування, які розглядають шини, ортези або когнітивно-поведінкову терапію повинні включати ≥ 30 осіб.

Було знайдено два МА^{200,201} і вісім РКД^{136,202-209}, які відповідали критеріям включення. Одне РКД^{207,208} було опубліковано у вигляді двох окремих документів і повідомляло про результати 18-місячного і 5-річного спостереження РКД, вже включеного в МА з психологічних втручань.²⁰⁰ Було знайдено два РКД^{136,207}, які вивчали пацієнтів з недавнім початком РА, всі інші були РКД, які проводилися за участю пацієнтів із встановленим РА і два МА використовували випробування, які мали змішані популяції (недавній початок і РА з хронічним перебігом). Методологічні обмеження РКД були наступними: ті, які мали 1 + були однобічно сліпими і аналіз ІТТ не виконувався (три РКД) або не сліпі і ІТТ аналіз проводився (два РКД). Випробування, оцінене 1 ++ було однобічно засліпленим і автори провели аналіз ІТТ.

Примітка: дослідження про захист суглобів були описані в розділі навчання.

► Змішані популяції (недавній початок і РА з хронічним перебігом)

Було знайдено два МА^{200,201} і РКД, в яких порівнювали психологічні втручання²⁰⁰ або шини і ортези²⁰¹. Обидва МА були добре проведені, проте РКД, включені в аналіз, були різної якості.

Перший систематичний огляд/МА²⁰⁰ включав 25 РКД в аналіз, які відрізнялися стосовно:

- Розміру дослідження (від N=8 до N=141)
- якості дослідження – максимально 10 балів (деякі поганої, деякі належної якості)
- тривалості дослідження - тривалість втручання (від 3 днів до 9 місяців з наступним діапазоном від 2-18 місяців)
- порівняльних груп (плацебо; звичайне лікування; список очікування)
- втручання (N=13 мультимодальні когнітивно-поведінкові втручання, N=5 включений біологічний зворотний зв'язок, N=5, більш традиційні психотерапевтичні втручання, N=2 втручання включали пацієнтів, які виражали емоції важко або мали стресові ситуації).

Другий систематичний огляд/МА²⁰¹ включав 7 РКД в аналіз, всі розглядали робочі шини на зап'ясті (РКД ортезів були охоплені в питанні подіатрії). Проте, РКД відрізнялися щодо:

- група порівняння (3 РКД без шин, 2 РКД інші шини)
- розміру дослідження (від N=10 до N=110 щодо шин на зап'ясті)
- якості дослідження – максимально 5 балів (деякі поганої і деякі належної якості щодо шин на зап'ясті)
- тривалості дослідження – тривалість втручання (від 1 тижня до 6 місяців для шин на зап'ясті)

► Ранній РА

Два включені РКД^{136, 207} порівнювали трудотерапію зі звичайним лікуванням і мали розмір вибірки N=326 і N=53 відповідно. Одне РКД¹³⁶ мало фазу лікування від 6 до 8 тижнів з 6-місячним спостереженням, а інше РКД²⁰⁷ було 18-місячним спостереженням, включеним в МА²⁰⁰ з психологічних втручань.

► РА з хронічним перебігом

7 включених РКД^{136, 202-206} відрізнялися щодо наступного:

- Розміру вибірки (від: N=47 до N=144)
- засліплення (1 РКД подвійне сліпе, 4 РКД однобічно засліплені, 2 РКД несліпі)
- тривалості випробування (від 4 тижнів до 6 місяців, спостереження від 6 місяців до 5 років)
- лікування (4 РКД когнітивно-поведінкова терапія порівняно зі стандартною терапією або плацебо; 1 РКД комерційні шини порівняно з двома комерційними шинами; 1 РКД трудотерапія порівняно з відсутністю лікування; 1 РКД когнітивно-поведінкова терапія болю проти терапії регулювання емоцій проти контрольної групи навчання).

6.3.3. Методологія клініко-економічного обґрунтування

Було знайдено та проаналізовано два дослідження. Дослідження Li et al.¹⁵⁸ є аналізом співвідношення витрати-ефективність у Канаді, в якому порівнювали 2 моделі: лікування за участю вузькопрофільного спеціаліста (ПТМ) та спеціаліста широкого профілю (ТТМ). Дослідження Van den Hout et al.¹⁹⁴ є порівняльним аналізом співвідношення витрати-ефективність мультидисциплінарної програми робочої реабілітації хворих та звичайного догляду за пацієнтами, які можуть втратити роботу.

6.3.4. Клінічні дані

Таблиця 6.12. Змішана вибірка (ревматоїдний артрит, рання та розгорнута стадії)					
Дослідження	Лікування	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування	
1 MA ²⁰⁰ Рівень 1++	Психологічні втручання у порівнянні з контролем	Біль	Кінець лікування	Психологічне втручання (13 РКД, величина ефекту 0,22, 95% ДІ 0,07-0,37, p=0,003)	
			Кінець спостереження	NS	
		Недієздатність	Кінець лікування	Психологічне втручання (5 РКД, величина ефекту 0,30, 95% ДІ 0,12-0,42, p=0,00001)	
			Кінець спостереження	NS	
		Віра у власні сили	Кінець лікування	Психологічне втручання (5 РКД, величина ефекту 0,35, 95% ДІ 0,11-0,59, p=0,017)	
			Кінець спостереження	NS	
		Біль у суглобах	Кінець лікування	NS	
			Кінець спостереження	Психологічне втручання (5 РКД, величина ефекту 0,30, 95% ДІ 0,04-0,56, p=0,005)	
		Психологічний статус та адаптація	Кінець лікування	Психологічне втручання (p=0,007 та p=0,04)	
			Кінець спостереження		
	1 MA ²⁰¹ Рівень 1++	Пов'язка на зап'ястя у порівнянні з відсутністю лангети	Сила стискання недомінантної руки (лангета на долоні та фабрична еластична пов'язка з металевими ребрами жорсткості)	Негайно	Пов'язка (1 РКД, N=38; p<0,05)
			Сила стискання доміантної та недомінантної руки (лангета чи пов'язка з пластазоту та поліетилену, виготовлена на замовлення)		NS
Пов'язка на зап'ястя		Пасивна рухливість	1 тиждень	Пов'язка (1 РКД, N=55; p<0,05)	

	(еластична, з металевою вставкою) у порівнянні з відсутністю лангети	суглобу Працездатність та біль при використанні викрутки чи ножиць; рухливість; біль при рухах, активності чи в стані спокою; сила стискання; скутість зранку; рухливість суглобу при активних рухах, пронація та супінація; стискання; розміри суглобу та зап'ястя; HAQ		NS
	Пов'язки на зап'ястя Futuro та виготовлені на замовлення пов'язки Thermolyn	Біль у зап'ясті; чутливі та набряклі суглоби; пасивна рухливість зап'ястя; сила стискання з / без ортезу	2 тижні	NS
	Пов'язки на зап'ястя Futuro, Alimed, Roylan	Рухливість та сила стискання без ортезів	1 тиждень	NS
	Використання фіксації та імобілізації було достовірно кращим за їх відсутність	Вибір пацієнта Сила стискання; набряк суглобів та партикулярний індекс Річі	1-6 місяців	Лангети (1 РКД, N=78; p<0,001) NS
	Округла лангета з бавовняною подушкою та жорстка термопластична лангета	Вибір пацієнта	1 місяць	NS

Рання стадія РА

В одному РКД¹³⁶ було продемонстровано, що використання методів реабілітації було достовірно ефективнішим, ніж контроль (відсутність втручання) за наступними показниками: деякі методи самообслуговування (особливо вправи для рук, захист суглобів, відпочинок), отримання лангет для відпочинку та роботи, отримання та використання допоміжних пристроїв. Однак, різниця була недостовірною для наступних показників: HAQ, DAS28, AIMS, шкала самооцінки. **Рівень 1++**

Таблиця 6.13. Розгорнута стадія РА				
Дослідження	Лікування	Результати	Спостереження	Результат найкраще лікування –
1 РКД ²⁰² Рівень 1++	Реабілітація у порівнянні з контролем (відсутність лікування)	Функціональний показник (шкала AIMS); загальний індекс (симптоми та функція)	6 тижнів	Реабілітація (p=0,006;p=0,04)
		Біль (ВАШ), HAQ та шкала депресії Бека		NS
1 РКД ²⁰⁴ Рівень 1+	Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) у порівнянні з контролем (звичайний догляд)	Фізичний статус (функціональні розлади, біль, втома) та психологічний статус (депресія, поганий настрій, дратівливість)	6 місяців лікування та 1 рік спостереження	КПТ (p<0,05 для всіх)
		Сприйняття хвороби, подолання стресу та болю, участь в соціальному житті		Подібні характеристики; NS
1 РКД ²⁰⁷ Рівень 1++	КПТ у порівнянні з контролем (стандартна терапія)	Депресія та тривожність, HAQ	18 місяців	КПТ (p<0,05)
		Біль (11-значна шкала), артикулярний індекс Річі, швидкість осідання еритроцитів та анкета функціональної оцінки (CSQ)		NS
		Менше використання засобів медичної допомоги; кількість ночей у лікарні, сеансів фізіотерапії, ін'єкцій та загальної кількості звернень за медичною допомогою	5 років	КПТ (p<0,05)
		Кількість: консультацій ревматолога, психіатра, виписаних з покращеннями пацієнтів, звернень до ортопеда та хірургічних операцій		NS
1 РКД ²⁰⁵ Рівень 1+	КПТ у порівнянні з контролем (стандартна терапія)	Анкета функціональної оцінки (CSQ)	6 місяців та 12 місяців	КПТ (p=0,0017 та p=0,0001)
		Біль (ВАШ та шкала McGill); AIMS, шкала		NS

		функціональної оцінки, шкала депресії АНІ та Beck		
1 РКД ²⁰⁶ Рівень 1+	Програма MBSR у порівнянні з контролем (лист очікування)	Психологічний дистрес (p=0,04) та гарне самопочуття	2 місяці (кінець лікування)	NS
		Симптоми депресії та DAS28	2 місяці та 6 місяців	NS
		Психологічний дистрес та гарне самопочуття	6 місяців	MBSR (p=0,04; p=0,03)
1 РКД ²⁰³ Рівень 1+	Шкіряна лангета на зап'ястя, виготовлена на замовлення та фабричні лангети зап'ястя (RWS та AWS)	Біль (ВАШ, тести на функціональність руки – усі одиниці), шкала МАСТАР	4 тижні (кінець лікування)	NS
		Стискання	4 тижні (кінець лікування)	RWS (p=0,03)
		Біль (візуальна шкала), тести на функціональність руки – усі одиниці, шкала МАСТАР		NS
Фабричні лангети зап'ястя (RWS у порівнянні з AWS)	Рухливість		AWS (p=0,04)	
1 РКД ²⁰⁹ Рівень 1++	Лікування (MBSR або з КПТ) у порівнянні з контролем (освіта)	Позитивний вплив, ефективність в сприйнятті болю та хвороби	30 днів	MBSR та КПТ (p<0,01)
		Зміни в щоденному відчутті болю, зменшення симптомів депресії		NS
		Контроль болю		MBSR

6.3.5. Методологія клініко-економічного обґрунтування

В дослідженні Li et al.¹⁵⁸ не було продемонстровано статистично достовірної різниці між результатами анкетування по шкалі якості життя та іншими соціальними тестами, однак було показано, що модель, в якій допомогу надає вузькопрофільний спеціаліст, є оптимальною по співвідношенню витрати-ефективність у порівнянні з традиційною реабілітацією та фізіотерапією. Тривалість дослідження становила лише 6 місяців, тому бажано провести тривалий аналіз співвідношення вартості та ефективності. В дослідженні van den Hout et al.¹⁹⁴ не було показано достовірної різниці у витратах чи якості життя по QALY. Широкий діапазон витрат в даному дослідженні пояснюється нечіткими даними по програмі робочої реабілітації; відсутність достовірної різниці у витратах та якості життя по QALY не дозволяє зробити висновки по співвідношенню витрати-ефективність. Можливість використання даних голландської програми для закладів Великобританії є обмеженою.

6.3.6. Висновки

- Програма повної реабілітації (див. опис в Таблиці 6.11) дозволяла тимчасово покращити функціонування пацієнтів з розгорнутою стадією РА²⁰². У пацієнтів з ранньою стадією РА реабілітація дозволяла досягти значного покращення в тому, що

стосувалося використання різних методів самообслуговування¹³⁶, але не впливала на симптоми чи функціональні можливості (у більшості пацієнтів симптоми РА добре контролювалися за допомогою DMARDs).

- Терапія руки може мати вплив на її функцію. У деяких дослідженнях (огляд наведений у розділі 5.2), в яких приймали участь пацієнти з ранньою стадією РА, проводили оцінку тренінгів із технік захисту суглобів та збереження енергії з використанням групового когнітивно-поведінкового підходу. В одному дослідженні^{134,135} було продемонстровано, що в групі, в якій використовувався захист суглобів, через 1 рік (ранкова скутість та біль в руці) та 4 роки (ранкова скутість) значно полегшувалися деякі симптоми у порівнянні з контролем.
- В іншому РКД у пацієнтів з розгорнутою стадією РА, які приймали терапію 146 інгібіторів ФНП- α , було з'ясовано, що захист суглобів, збереження енергії та вправи для рук значно зменшували відчуття болю, фізичні симптоми та покращували функцію кінцівки у порівнянні з контролем протягом 8-місячного періоду спостереження. В більшості досліджень ортезів зап'ястя для роботи²⁰¹ були проведені лише порівняння дизайнів лангетти, а термін спостереження був коротким. В них була виявлена незначна різниця між лангетами з різним дизайном, та зазначалося, що у виборі лангетти пацієнти керувалися своїми побажаннями. В коротких (1-2 тижні) та тривалих дослідженнях (в мета-аналіз було включене лише одне дослідження з більшою тривалістю - 6 тижнів)²¹⁰ не було знайдено різниці між групою, в якій пацієнти використовували лангету, та контрольною. Однак, в групі, яка використовувала лангету, відмічали суттєве полегшення больових відчуттів, покращення сили стискання у порівнянні з контрольною, і пацієнти надавали перевагу використанню лангетти²¹⁰.
- Вправи для рук передбачені як в реабілітаційній програмі, так і в фізіотерапії. Існують дані, що комбінація фізичних вправ, спрямованих на розвиток діапазону руху, а також вправ на опір, значно покращують мобільність, силу стискання та загальну функцію кінцівки (згідно зі свідченнями самих пацієнтів)^{176, 178}. Таке поєднання є більш ефективним, ніж виконання лише вправ на підвищення діапазону руху.
- Кількість даних, які б підтверджували ефективність робочої реабілітації пацієнтів з РА, які працюють та мають ризик втратити роботу, є недостатньою.
- В системному огляді²⁰⁰ було продемонстровано, що психологічні втручання, які застосовують реабілітологи (розслаблення, уявлення, протистояння стресу тощо), дозволяють досягти значного зменшення болю, покращити функціональний та психологічний стан в кінці лікування та під час спостереження. Однак, ефективність залежала від типу втручання та була меншою в дослідженнях, де об'єктом виступали групи, в яких виконувалася освітня програма, програма на увагу та у контрольній групі. Техніки, спрямовані проти стресу та КПТ мали достовірний позитивний вплив на психологічний статус (сприйняття проблеми, психологічний дистрес).^{205,206} В одному дослідженні²⁰⁷ були також продемонстровані зміни в функціональному статусі. Не було зафіксовано змін у відчутті болю. Результати могли залежати від природи та тривалості терапії.

6.3.7. Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанов (ГРН) відмітила, що програми реабілітації сприяють покращенню функціональних можливостей пацієнтів з розгорнутою стадією РА та підвищують ступінь самообслуговування у пацієнтів з ранньою стадією РА. Склалося враження, що для всіх хворих на РА було важливим мати можливість періодично приймати участь у програмах реабілітації. ГРН зробила висновок, що тренінги з захисту суглобів та вправи для рук (сила та гнучкість) є ефективними у пацієнтів з порушеною функцією кінцівок. Причому ефективними вважалися лише ті тренінги, які надавалися підготовленими спеціалістами з використанням відповідних технік.

ГРН відмітила недостатню кількість доказів впливу лангетів, що підтримують руку у відпочиваючому положенні, на симптоми захворювання, однак визнала, що пацієнти схилилися до їх використання під час періоду гострого болю та запалення. Не дивлячись на відсутність доказів тривалої користі від використання таких лангет, ГРН відмітила, що забезпечення ними має таке ж значення, як забезпечення анальгетиками, оскільки багато пацієнтів вважають їх корисними для симптоматичної допомоги.

ГРН була розчарована недостатністю інформації щодо впливу робочої реабілітації на зменшення вираженості симптомів хвороби, ушкодження суглобів, покращення якості життя, оскільки працюючі хворі на РА свідчать про особливу користь роботи для полегшення їх стану.

ГРН відмітила достатню кількість свідчень про позитивний вплив психологічних технік (релаксація, стресотерапія та когнітивні практики) на зменшення больових відчуттів та покращення якості життя хворих на РА ранньої та розгорнутої стадії, а також, що антистресові техніки та когнітивно-поведінкова терапія покращують психологічний статус пацієнта. Не дивлячись на те, що лікування депресії не входило в завдання даного керівництва, ГРН вважає за потрібне запропонувати згадані психологічні втручання для лікування пацієнтів, яким необхідна допомога у боротьбі з наслідками захворювання. Ця допомога може надаватися реабілітологом або іншим учасником мультидисциплінарного колективу, або іншим спеціалістом за рекомендацією лікаря.

З огляду на недостатню кількість досліджень багатьох специфічних реабілітаційних технік, ГРН рекомендує провести додаткові дослідження для оцінки ефективності загальних та специфічних реабілітаційних методик.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R12 Хворі на РА повинні мати можливість отримувати кваліфіковану реабілітацію та періодичні ревізії (див. рекомендації 36 та 37), якщо вони мають:

- Труднощі зі щоденними справами чи
- Проблеми з функцією руки

R13 Запропонувати психологічну допомогу (релаксація, антистресова терапія, когнітивні практики), щоб полегшити пристосування до життя зі хворобою.

6.4. Подіатрія

6.4.1. Вступ

Ноги є частиною опорно-рухового апарату, яку більшість сприймає як належне, але для хворих на ревматоїдний артрит усі ці кістки та хрящі означають джерело серйозного болю, і, як правило, на обох кінцівках. Для багатьох це буде їх першою скаргою, хоча проблеми з ногами частіше пов'язані з тривалим перебігом хвороб²¹².

Навіть якщо у незначній мірі хвороба поширюється на ноги, це суттєво погіршує мобільність та інші функціональні можливості²¹³. У 3/4 хворих на РА ноги є однією з причин ускладнень при ходьбі, і головною, чи навіть єдиною, причиною у 1/4²¹⁴. Ураження ніг при РА не обмежується пошкодженням суглобів та структурними змінами, а може включати погіршення кровопостачання, неврологічний дефіцит, патологію м'яких тканин, погіршення життєздатності тканин та проблеми, які походять від неможливості здійснювати звичайний догляд за ногами через проксимальні та системні ефекти РА.

Незважаючи на те, що проблеми зі стопами є типовими для хворих на РА, цією областю ортопедичної допомоги часто нехтують, і забезпечення подіатричних послуг часто є недостатнім²¹⁵. Оскільки стопи є складною та життєво важливою структурою, потрібні спеціалісти, які б надавали допомогу хворим на РА з ускладненнями в області стоп. У Великобританії послуги, пов'язані з лікуванням стоп, може надавати низка професіоналів, хоча професією, основним завданням якої є діагностика та лікування захворювань стоп, вважається подіатрія/хіроподія. Спеціалісти хіроподи, які працюють в NHS (системі

медичного обслуговування Великобританії) повинні бути зареєстровані в НРС та пройти до реєстрації тренінг з наданням відповідного ступеня.

Основний догляд за стопами пацієнтів з РА може бути наданий усіма зареєстрованими в НРС подіатрами, які працюють у поліклініках та спеціалізованих ревматологічних пунктах. Деякі пацієнти з більш складними потребами (надання складного ортезу, догляд через високий ризик, ін'єкції в суглоб, хірургічні втручання) можуть потребувати більш кваліфікованої діагностики та лікування подіатром, який має спеціалізовану підготовку чи досвід в області ревматології, а також взаємодії з іншими членами мультидисциплінарної ревматологічної команди.

6.4.2. Клінічні методи

Ми шукали дослідження, в яких вивчалася ефективність різних технік подіатрії в залежності від симптомів, пошкодження суглобів, функціонування та якості життя пацієнтів з РА (рання та розгорнута стадії). Були обрані дослідження, в яких була представлена адекватна вибірка пацієнтів з Великобританії, якщо така вибірка була змішаною (різні типи артриту), доля пацієнтів з РА повинна була становити не менше 75%.

Один мета-аналіз²⁰¹, 3 РКД²¹⁶⁻²¹⁹ та одне дослідження серії випадків²²⁰ відповідали критеріям включення. Одне РКД було опубліковано у вигляді двох окремих протоколів^{17,219}, в яких доповідалися різні результати, тому це дослідження враховували лише один раз. Однак, тут наведені результати обох протоколів. Одне з РКД²¹⁸ було виключене через обмежену методичну базу (висока кількість відмов та відсутність ІТТ аналізу). Усі інші дослідження були методично адекватними (сліпими, включали ІТТ аналіз). В жодному з досліджень не обстежували пацієнтів з ранньою стадією РА.

Змішана вибірка (рання та розгорнута стадії)

В базі Кокрана був знайдений один системний огляд/мета-аналіз²⁰¹, в якому порівнювалися всі типи ортезів та плацебо, а також активне втручання та постійне лікування. В даному звіті приведені лише результати досліджень ортезів ніг. Мета-аналіз був виконаний на належному рівні, однак три РКД, які входили до його складу, мали різну якість. Дослідження, включені до аналізу, відрізнялися у наступному:

- Втручання (підтримуючі устілки, взуття збільшеної глибини, а також устілки у спеціальному взутті)
- Група порівняння (звичайне взуття, взуття з підвищеною глибиною, устілки плацебо)
- Величина дослідження (N від 28 до 102 для ортезів ніг)
- Якість дослідження – максимальне значення по шкалі – 5 (усі дослідження мали якість від задовільної до доброї в тому, що стосувалося ортезів ніг)
- Тривалість дослідження – тривалість втручання (від 2 місяців до 3 років для ортезів ніг)

Розгорнута стадія РА

Були знайдені два РКД^{216,217,219} і одне дослідження серії випадків²²⁰, в яких досліджували участь подіатрії в лікуванні пацієнтів з розгорнутою стадією РА.

Два РКД^{216,217,219} були односторонніми сліпими дослідженнями в паралельних групах. Перше РКД²¹⁶ стосувалося лікування кісткового мозолу у 38 пацієнтів, в ньому порівнювалися два різні шляхи лікування, нормальне та фіктивне, та включало 5-тижневий період спостереження. В другому РКД^{217,219} досліджували ортези ніг у 101 пацієнта та порівнювали дві гілки лікування: жорсткі ортези у порівнянні з контролем (відсутність ортезу) протягом 30-місячної фази лікування.

В дослідженні серії випадків²²⁰ досліджували ефект носіння термоформованого взуття у 25 пацієнтів з РА (тривалість захворювання не вказана) протягом 3-місячного періоду лікування.

6.4.3. Вступ до методології медичної економіки

Були знайдені три роботи і дві з них не відповідали критеріям включення^{221,222}. В третій роботі, Clark et al.²²³ був проведений огляд ортезів стоп у хворих на РА. В двох роботах^{217,224} розглядалася вартість ортезів, однак в жодному не проводилося порівняння вартості та ефективності.

6.4.4. Результати клінічних досліджень

Змішана вибірка (рання та розгорнута стадії РА)

Взуття збільшеної глибини у порівнянні зі звичайним (2 місяці)

- В одному мета-аналізі²⁰¹ було продемонстровано, що відповідно до результатів 2-місячного спостереження, взуття зі збільшеною глибиною є достовірно кращим за звичайне: НАQ (1 РКД, N=30; WMD (зважена різниця середніх) величини ефекту – 0,20, 95% ДІ від -0,35 до -0,05; p=0,01); біль при ходьбі (1 РКД, N=30; WMD величини ефекту – 18,7, 95% ДІ від -28,5 до -8,9; p=0,0002); біль при підйомі по сходах (1 РКД, N=30; WMD величини ефекту – 27,0, 95% ДІ від -37,8 до -16,2; p<0,00001); тривалість ходьби без болю (1 РКД, N=30; WMD величини ефекту – 18,2, 95% ДІ від 8,2 до 28,2; p=0,0004). Для показників втоми та суб'єктивного гарного самопочуття різниця була недостовірною. Рівень 1++
- Напівжорсткі устілки у порівнянні з взуттям збільшеної глибини (12 тижнів)
- В одному мета-аналізі²⁰¹ було продемонстровано, що напівжорсткі устілки були достовірно кращими за взуття збільшеної глибини після 12 тижнів використання за наступними показниками: біль, візуальна аналогова шкала (1 РКД, N=48; WMD величини ефекту – 1,9, 95% ДІ від -3,3 до -0,51; p=0,007). Різниця була недостовірною для: ходьби, підйому сходами, стояння, активності щоденного життя (в тому, що стосувалося ходьби, підйому сходами), кількості суглобів нижніх кінцівок, кількості суглобів МТР (кількість суглобів, які болять). Рівень 1++

М'які устілки у порівнянні з взуттям збільшеної глибини (12 тижнів)

- В одному мета-аналізі²⁰¹ була продемонстрована відсутність суттєвої різниці між м'якими устілками та взуттям збільшеної глибини після 12 тижнів використання за наступними показниками: біль (візуальна аналогова шкала), ходьба, підйом сходами, стояння, активність щоденного життя (в тому, що стосувалося ходьби, підйому сходами), час, за який проходиться відстань 15м, кількість суглобів нижніх кінцівок та кількість суглобів МТР (кількість суглобів, які болять). Рівень 1++

Напівжорсткі устілки у порівнянні з плацебо (12 тижнів)

- В одному мета-аналізі²⁰¹ було продемонстровано, що підтримуючі устілки (ортези стопи Rohadar) були суттєво кращими за устілки плацебо протягом 3-річного дослідження: кут відхилення великого пальцю залишався <21° (1 РКД, N=98; WMD величини ефекту – 3,6, 95% ДІ від 2,2 до 5,9; p<0,00001). Різниця була недостовірною для: кількості суглобів з відчуттям болі, індексу функції стоп та болі в стопах. Рівень 1++

- Розгорнута стадія РА

Видалення кісткової мозолі та симуляція

- В одному РКД²¹⁶ не було знайдено достовірної різниці між нормальним видаленням кісткової мозолі та його симуляцією для наступних показників: біль в передній частині стопи (візуальна аналогова шкала), заходи проти тиску на підошву та для виправлення ходи через 4 тижні після втручання. Рівень 1++

Термоформоване взуття (Рівень 3)

В дослідженні серії випадків²²⁰ було продемонстровано, що у випадку використання термоформованого взуття:

- 80% пацієнтів носили взуття весь час і 20% іноді
- 72% носили у взутті виготовлені на замовлення напівжорсткі ортези, решта 28% - ні
- 20% носила модифіковане взуття для контролю варусу задньої частини стопи
- 50% пацієнтів з тих, що носили ортези стопи, відмітили, що завжди носили вкладиші у взутті
- 80% підтвердили, що в термоформованому взутті ходити легше
- Достовірно більше пацієнтів свідчить про те, що в термоформованому взутті ходити легше, ніж у звичайному
- Пацієнти відмічали, що термоформоване взуття є кращим та більш зручним, ніж звичайне.

Ортези, виготовлені на замовлення, у порівнянні з контролем (відсутність ортезів)

В одному РКД^{217,219} було продемонстровано, що ортези стопи були достовірно кращими за їх відсутність у контрольній групі за наступними показниками: індекс функціонування стопи (загальний, біль, недієздатність – усі $p < 0,05$), діапазон дорсифлексії / згинання підшви, рух всередину/назовні, комплексне обертання гоміловоступневого суглобу назовні та всередину та внутрішнє обертання через 30 тижнів (усі $p < 0,01$). Через 30 тижнів не було виявлено достовірної різниці між використанням виготовлених на замовлення ортезів та контрольною групою за наступними показниками: індекс функціонування стопи (функціональні обмеження), загальний біль, шкала DAS, шкали HAQ та Larsen (руки та стопи). Рівень 1++

6.4.2. Висновки

Наступні види втручання мають доведену ефективність: взуття збільшеної глибини у порівнянні зі звичайним²⁰¹, напівжорсткі устілки у порівнянні з взуттям збільшеної глибини (біль і деформація пальців)²⁰¹, термоформоване взуття (відповідно до відгуків користувачів)²²⁰, ортези, виготовлені на замовлення у порівнянні з їх відсутністю (функція, біль, недієздатність)^{217,219}. Необхідність видалення кісткового мозолу підтверджена не була²¹⁶. Також не було виявлено різниці між використанням м'яких устілок та взуття збільшеної глибини²⁰¹.

Більшість досліджень мали порівняно невелику тривалість (від 5 до 30 тижнів)^{201,216,217,219} з одним виключенням (3 роки дослідження підтримуючих устілок у порівнянні з плацебо)²⁰¹.

6.4.3. Від доказів до рекомендацій

Існують факти, які підтверджують позитивний вплив устілок та спеціалізованого взуття на симптоми, функціонування та якість життя хворих на РА. На перше місце за доведеною ефективністю можна поставити взуття, виготовлене на замовлення відповідно до форми ноги кожного окремого пацієнта, а на останнє – м'які устілки.

ГРН вважає за потрібне рекомендувати можливість обстеження пацієнтів подіатром. Основний огляд та процедури можуть бути проведені усіма подіатрами, зареєстрованими в НРС; повинна гарантуватися оцінка потреб пацієнта, пов'язаних зі здоров'ям ніг, та надання відповідної допомоги. ГРН також погоджується, що в окремих, більш складних випадках, може знадобитися допомога більш кваліфікованих подіатрів.

Просте втручання, таке як устілки фабричного виробництва, не має достатньої кількості доказів своєї ефективності, тоді як щодо використання устілок та взуття на замовлення, напроти є багато свідчень, що підтверджують їх ефективність. ГРН вважає, що прості устілки підходять для загального використання через їх низьку ціну, тоді як надання більш складних устілок та взуття потребує консультації спеціаліста-подіатра.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R14 Усі хворі на РА, які мають проблеми в області стоп, повинні мати можливість звернутися до подіатра для оцінки та періодичного огляду стоп (дивитись рекомендації 36 та 37).

R15 При необхідності усі пацієнти з РА повинні бути забезпечені функціональними устілками та терапевтичним взуттям.

Коментар робочої групи

Відповідно до клінічного протоколу санаторно-курортного лікування сироваткопозитивного ревматоїдного артриту хворі на РА з I та II ступнем активності хвороби можуть бути направлені на санаторно-курортне лікування (Наказ № 56 від 06.02.2008 “Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування в санаторно-курортних закладах (крім туберкульозного профілю) для дорослого населення”, Ю.Л. Шевченко, І.Н. Денисов, В.І. Кулаков, Р.М. Хаитов. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. – 2-е изд., - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 1248 с.).

Загалом, реабілітація хворих на РА проводиться з урахуванням періоду хвороби. У гострому періоді захворювання лікування базується на принципі збереження спокою для ураженого суглоба. Проводиться лікування положенням, застосовується магнітне та лазерне випромінювання до зменшення хворобливості в уражених суглобах. У підгострій стадії рекомендовано комплексну фізичну реабілітацію: лікування положенням, лікувальний масаж, заняття лікувальною гімнастикою разом із фізіотерапевтичними процедурами. У хронічній стадії використовують лікувальний масаж, заняття лікувальною гімнастикою, бальнеолікування (сірководневі, родонові ванни), грязелікування у поєднанні з санаторно-курортним лікуванням.

Система фізичної реабілітації складається з 3 етапів: в стаціонарі; в умовах санаторію чи поліклініки; в домашніх умовах за участі фахівців із фізичної реабілітації. Основні завдання фізичної реабілітації:

- вплив на уражені суглоби з метою підвищення їх рухливості і профілактики подальшого порушення функції;
- зміцнення м'язової системи та підвищення працездатності хворого;
- поліпшення кровообігу в суглобах, боротьба з атрофією м'язів;
- протидія негативному впливу ліжкового режиму (стимуляція функцій кровообігу, дихання, підвищення обміну речовин);
- зменшення больових відчуттів шляхом пристосування уражених суглобів до дозованого фізичного навантаження.

Реабілітація хворих з РА відбувається за участі лікаря-ревматолога, методиста ЛФК та лікаря загальної практики-сімейної медицини.

Для своєчасної корекції функціональних вад та їх попередження хворого з РА слід направляти для обстеження до ортопеда одразу після встановлення діагнозу.

7. ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ

7.1. Антиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs)

7.1.1. Загальна інформація про антиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання

7.1.1.1. Клінічні дані (DMARDs)

Протягом останніх десятиріч показаннями для прийому DMARDs була відповідність пацієнтів критеріям АРА для РА², а також радіологічні ерозії. Сьогодні

вважається, що критерії АРА не дозволяють виявити ранню стадію РА (див. розділ 4), крім того, персистуючий синовіт потребує відповідної терапії модифікуючими препаратами незалежно від розподілу вражених суглобів та результатів дослідження. Відповідно, для будь-якого персистуючого ідіопатичного синовіту рекомендується ранній прийом DMARDs. Це рішення не завжди є однозначним через діагностичні та прогностичні труднощі, а також токсичність даних препаратів. Існують також практичні труднощі, пов'язані з затримкою між першим проявом симптомів та зверненням до сімейного лікаря або поліклінічного закладу, час такої затримки у Великобританії складає в середньому 9 місяців. Незалежно від цих діагностичних, прогностичних та практичних ускладнень, в літературі, присвяченій РА, з'явилась концепція «терапевтичного вікна», яке означає чим раніше починається введення DMARDs, тим кращими є довготривалі наслідки. Чи існують факти, які підтверджують цю концепцію?

Прийнявши рішення про початок прийому DMARDs, ревматолог повинен далі вирішити питання про тип препарату, а також обрати між монотерапією чи комбінацією різних DMARDs. Забезпечені відповідною інформацією, хворі на РА можуть обирати той чи інший препарат залежно від режиму чи частоти прийому, способу життя, можливих побічних ефектів та інших факторів (супутні захворювання, вагітність). Приймаючи ці рішення, клініцист керується власним досвідом, базуючись на інтерпретації існуючих даних та особистого досвіду щодо ефективності та токсичності різних схем прийому препаратів. В деяких випадках, рішення визначається профілем токсичності DMARDs та супутніми захворюваннями у пацієнта. Була опублікована велика кількість досліджень монотерапій та комбінованих терапій. Накопичених даних має бути достатньо для визначення більш ефективних лікувальних терапій, які краще переносяться, при виборі схеми лікування пацієнтів з ранньої стадією РА. Для визначення пріоритетності стратегій лікування необхідні дані аналізу витрати-ефективність. Послідовне використання адалімумаба, етанерцепту та інфліксимабу при лікуванні РА не було включене до даного керівництва, оскільки ці препарати оцінюються NICE (Національний Інститут здоров'я та клінічного удосконалення) (дата публікації наразі вирішується). З подробицями можна ознайомитися на сайті NICE, www.nice.org.uk.

7.1.2. Клінічні методи

Нами були вивчені роботи, в яких досліджували ефективність та безпечність раннього прийому DMARDs щодо симптомів, ушкодження суглобів, функціонування та якості життя пацієнтів з ранньою стадією РА. Через велику кількість досліджень обиралися лише дослідження Рівня 1 та 2 (мета-аналізи, РКД, когортні та дослідження серії випадків), в яких приймали участь пацієнти з Великобританії.

Було знайдено 10 досліджень, які відповідали критеріям включення. Серед них 1 мета-аналіз²²⁵, 6 РКД²²⁶⁻²³⁴ та 3 когортні дослідження^{66,67,235,236}. Три з РКД (1 РКД^{228,229}, 1 РКД^{226,227}, 1 РКД^{231,232}) та одне когортне дослідження^{66,67} були опубліковані у вигляді 2 окремих робіт, в яких наводилися різні результати чи використовувалися різні періоди спостереження, тому ці дослідження враховувалися як одне, однак посилення відбувається на обидві частини досліджень. Два з РКД^{233,234} були виключені через методичні обмеження (1 РКД не було сліпим та в ньому не проводився ІТТ аналіз, в іншому був високий рівень відмов від участі, 79%). В РКД, що залишилися, були наступні методологічні обмеження: ті, що отримали ступінь 1+ були чи подвійними сліпими, але ІТТ аналіз не був проведений (1 РКД), чи не були сліпими, але в їх межах був проведений ІТТ аналіз (2 РКД). Дослідження, які мають ступінь 1++, були подвійними сліпими та в них був проведений ІТТ аналіз.

Системні огляди / Мета-аналізи

В системному огляді / мета-аналізі²²⁵ був проведений аналіз 12 досліджень (6 періодів спостереження в межах РКД та 6 когортних досліджень), в яких проводилося порівняння

DMARDs у пацієнтів з ранньою стадією РА (<2 років). Мета-аналіз був виконаний на належному рівні, однак РКД, які він включав, були різної якості. Дослідження, включені до аналізу, відрізнялися у наступному:

- Розмір (від N=23 до N=189)
- Якість дослідження (максимальна оцінка 6) – (6 досліджень низької чи помірної якості – оцінка 2 чи 3 (1- чи 1+); 6 досліджень якісні з оцінкою 4 чи 5 (1++)).
- Затримка у початку прийому DMARDs (різниця в місяцях середньої тривалості хвороби на початок прийому DMARDs між двома групами) – від 6 до 14 місяців.
- Тривалість дослідження – тривалість спостереження (від 1 до 5,6 років)

РКД

Усі 4 включені РКД [1 РКД^{231,232}; 1 РКД^{228,229}; 1 РКД^{226,227}, 1РКД²³⁰] мали різні критерії включення та відрізнялися за наступним:

- Розмір вибірки (від N=120 до N=238)
- Засліплення (2 РКД були подвійними сліпими, 2 РКД одинарними сліпими/не були сліпими)
- Тривалість дослідження та спостереження (від 36 тижнів до 5 років)
- Лікування – тип використаних DMARDs (в 1 РКД HCQ, в 1 РКД ауранофін, в 1 РКД SAARD, в 1 РКД 3 DMARDs – сульфасалазин +метотрексат +гідроксіхлорохін +глюкокортикоїди у порівнянні з 1 DMARD ССЗ ± ГК)*
- Схема лікування – один препарат чи комбінація
- Схема лікування – доза.

Когортні дослідження

В перше когортне дослідження^{66,67} були включені N=206 пацієнтів, які мали ранню стадію РА, які а) вчасно отримали лікування DMARDs та НППЗ чи б) отримали таке лікування із затримкою. Середня затримка у лікуванні становила близько 4 місяців у пацієнтів відповідної групи, період спостереження становив 4 роки. В другому когортному дослідженні²³⁵ приймали участь 149 пацієнтів з ранньою стадією РА, які почали терапію DMARDs, коли стадія РА а) була дуже ранньою (в середньому 3,1 місяців) чи б) ранньою (середня тривалість 9,2 місяців). Період спостереження становив 3 роки. В третьому когортному дослідженні²³⁶ приймали участь 40 пацієнтів з ранньою стадією РА, які а) вчасно почали терапію DMARDs б) мали затримку в початку лікування DMARDs. Середня затримка у початку лікування в цій групі становила приблизно 9 місяців, період спостереження становив 3 роки.

7.1.3. Вступ до методології медичної економіки (DMARDs)

Було знайдено 7 робіт і чотири були виключені через відсутність аналізу витрати-ефективність²³⁷⁻²³⁹ або в них приймали участь пацієнти не з ранньою стадією РА²⁴⁰. Останні три дослідження²⁴¹⁻²⁴³ відповідали критеріям включення і були проаналізовані.

7.1.4. Результати клінічних досліджень (стосовно DMARDs)

Рання стадія РА

Таблиця 7.1. Симптоми / якість життя (своєчасний початок лікування у порівнянні з відстроченим)			
Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ^{228,229} Рівень 1++	Кількість суглобів із набряком, бал по шкалі депресії Бека; Артикулярний індекс Річі (AUC більше 5 років); 5 років: дані не наведені	2 роки та 5 років	Ранній початок (p<0,05)

	Біль (візуальна аналогова шкала); ранкова скутість та здоров'я в цілому (5 років)	2 роки та 5 років	Недостовірна різниця
1 РКД ^{231,232} Рівень 1+	Біль (MD 10, 95% ДІ від 1 до 19), кількість суглобів (чутливі та набряклі суглоби – MD39, 95% ДІ 4-74), доля пацієнтів з ознаками клінічного покращення (кількість суглобів – 67% у порівнянні з 51%), гарне самопочуття (візуальна аналогова шкала) (MD 9, 95% ДІ -1 - 18) та ранкова скутість (MD 29 хв, 95%ДІ – 13 - 72)	6 років та 1 рік	Ранній початок (значення для 1 року, p<0,05)
	Кількість суглобів, біль (візуальна шкала), загальне самопочуття (візуальна шкала) та ранкова скутість (хв)	Більше 5 років	Недостовірна різниця
	Кількість пацієнтів з клінічними ознаками покращення (≥20%)	3, 6, 9, 12 та 21 місяць	Недостовірна різниця
1 РКД ^{226,227} Рівень 1++	Загальний бал, сума індексу суглобів та індексу болю (MD 0,33 та 0,55) та клінічні показники покращення (≥20% - значення не наведені)	36 тижнів (та в середньому під час усього часу оцінки)	Ранній початок (усі p<0,05)
	Індекс болю, клінічні ознаки покращення (≥20%): значення не наведені	3-річне спостереження	Ранній початок (p<0,05)
	Психологічна шкала AIMS	36 тижнів (та в середньому під час усього часу оцінки)	Недостовірна різниця
1 Когортне дослідження ^{66,67} Рівень 2+	DAS (результати не наведені), DAS-AUC (середня різниця 64 одиниці, 95%ДІ 59-69, p=0,002)	1 рік, 2 роки та більше 2 років	Ранній початок (p<0,05)
1 когортне дослідження ²³⁵ Рівень 2+	Артикулярний індекс Річі та кількість набряклих суглобів (показники не наведені)	Більше 3 років	Ранній початок (p<0,05)
1 когортне дослідження ²³⁶ Рівень 2+	Біль (візуальна шкала) (MD – 28%); ACR20 (MD 30%), ACR50 (MD 35%), ACR70 (MD 15%)	3 місяці та 3 роки	Ранній початок (3 роки, показники наведені, p<0,05)
	Чутливі суглоби (MD 19%); пацієнти, які добре відповідають на лікування EULAR (80% у порівнянні з 65%) та ACR70 (MD 15%)	3 роки	Ранній початок (3 роки, показники наведені, p<0,05)
	Набряклі суглоби; респондери EULAR	3 місяці та 3 роки	Різниця недостовірна

Таблиця 7.2. Функціонування (своєчасний початок лікування у порівнянні з відстроченим)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ^{228,229} Рівень 1+	Функціональний показник Kietel (показники за 5 років не наведені)	2 роки та 5 років	Ранній початок (p<0,05)
	HAQ (показники за 5 років не наведені)	2 роки	Ранній початок

	наведені)		(p<0,05)
	HAQ та сила стискання	5 років	Недостовірна різниця
1 РҚД ^{231,232} Рівень 1+	HAQ (MD 0,3, 95%ДІ 0,2-0,6); клінічне покращення по HAQ (67% у порівнянні з 51%); сила стискання (MD 7, 95%ДІ -12 - - 2кПа)	6 місяців та 1 рік	Ранній початок (наведені дані для 1 року, p<0,05)
	HAQ та сила стискання	Більше 5 років (AUC)	Різниця недостовірна
1 РҚД ^{226,227} Рівень 1++	HAQ (MD 0,23)	36 тижнів	Ранній початок (p=0,004)
	Індекс фізичного функціонування (клінічно достовірне покращення – показники не наведені)	30річне спостереження	Ранній початок (краще)
1 когортне дослідження ^{66,67} Рівень 2+	Бал по HAQ та HAQ (AUC)	1 рік, 2 роки та більше 2 років	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ²³⁶ Рівень 2+	HAQ (3 роки: MD 0,4)	3 місяці та 3 роки	Ранній початок (p<0,05)

Таблиця 7.3. Пошкодження суглобів (своєчасний початок лікування у порівнянні з відстроченим)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 мета-аналіз ²²⁵ Рівень 1++	Радіографічна прогресія	Середня тривалість - 3 роки	Ранній початок (SMD - 0,19, 95%ДІ від -0,34 до -0,04)
1 РҚД ^{228,229} Рівень 1+	Бал по шкалі Ларсена; ерозивна шкала, кількість суглобів з ерозіями та кількість суглобів з ураженнями (результати за 5 років відсутні)	5 років	Ранній початок (p<0,05)
1 РҚД ^{231,232} Рівень 1+	Зростання радіографічних ушкоджень (шкала звуження міжсуглобових щілин, ерозивна шкала та загальна рентгенологічна шкала)	1 рік та 5 років	Недостовірна різниця
1 РҚД ²³⁰ Рівень 1+	Прогресування по шкалі Ларсена	2 роки	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ^{66,67} Рівень 2+	Прогресивне руйнування суглобів – шкала Шарпа >5 (2 роки: 28% у порівнянні з 58%)	1 та 2 роки	Ранній початок (p=0,01)
	Рівень прогресії (3 роки: середня різниця 1,3 пункти/рік, p=0,032)	1, 2 та 3 роки	Ранній початок (достовірно краще)
		4 роки	Недостовірна різниця
		Роки 1-4 та 2-4	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ²³⁵ Рівень 2+	Ерозивна хвороба та бал по шкалі Ларсена	Більше 3 років	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ²³⁶ Рівень 2+	Шкала Ларсена (3 роки: MD 11,1)	1, 2 та 3 роки	Ранній початок (p<0,05)
	Пацієнти з ерозіями – шкала Ларсена ≥ 2 (MD 3)	3 роки	Ранній початок (p<0,05)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ^{226,227} Рівень 1++	Оцінка терапевтичного ефекту пацієнтом та лікарем (MD 0,67 та 0,57)	36 тижнів	Ранній початок (p=0,01 та 0,032)
		3-річне спостереження	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ²³⁶ Рівень 2+	Оцінка терапевтичного ефекту пацієнтом та лікарем (3 роки: MD 29% та 32%)	3 місяці та 3 роки	Ранній початок (p<0,05)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ^{231,232} Рівень 1+	Швидкість осідання еритроцитів (1 рік: MD 11, 95%ДІ -2 – 28 мм/год)	1 рік	Ранній початок (p<0,05)
	Швидкість осідання еритроцитів (AUC)	Більше 5 років	Недостовірна різниця
	С-реактивний білок (1 рік: MD18, 95%ДІ 3 – 32 мг/л)	6 місяців та 1 рік	Ранній початок (p<0,05)
1 РКД ^{226,227} Рівень 1++	Швидкість осідання еритроцитів	36 тижнів	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ^{66,67} Рівень 2+	С-реактивний білок (значення відсутні)	3 місяці	Ранній початок (p<0,05)
	С-реактивний білок	1 рік та 2 роки	Недостовірна різниця
	С-реактивний білок – AUC (середня різниця 9 одиниць)	Більше двох років	Ранній початок (p=0,04)
1 когортне дослідження ²³⁵ Рівень 2+	С-реактивний білок (значення відсутні)	Більше 3 років	Ранній початок (p<0,05)
	Швидкість осідання еритроцитів	Більше 3 років	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ²³⁶ Рівень 2+	С-реактивний білок та швидкість осідання еритроцитів	3 місяці та 3 роки	Недостовірна різниця

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ^{231,232} Рівень 1+	Побічні ефекти з боку ШКТ	1 рік	Недостовірна різниця
1 РКД ^{226,227} Рівень 1++	Клінічно важливі побічні ефекти	36 тижнів	Недостовірна різниця
	Загальна кількість побічних ефектів (N=39 у порівнянні з N=38)	36 тижнів	Подібний

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ^{228,229} Рівень 1+	Відмови через відсутність ефекту (19% у порівнянні з	2 роки	Ранній початок (p<0,001)

	49%), пацієнти, які продовжують початкове лікування (37% у порівнянні з 52%)		
	Відмови через побічні ефекти (28% у порівнянні з 3%)	2 роки	Пізній початок (p<0,01)
1 РКД ^{231,232} Рівень 1+	Загальна кількість відмов (в основному, через недостатню ефективність) та відмови через побічні ефекти: 20% у порівнянні з 21%	2 роки	Ранній початок (p<0,05)
1 РКД ^{226,227} Рівень 1+	Відмови через недостатню ефективність (7% у порівнянні з 17%)	36 тижнів	Ранній початок (краще)
	Відмови через побічні ефекти	36 тижнів	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ^{66,67} Рівень 2+	Кількість відмов (4% у порівнянні з 15%)	2 роки	Ранній початок (краще)
	Зміна початкової терапії DMARDs через: побічні ефекти (12% у порівнянні з 3%), недостатню ефективність (22% у порівнянні з 9%)	Більше 2 років	Пізній початок (краще)
1 когортне дослідження ²³⁶ Рівень 2+	Зміна DMARD через побічні ефекти чи недостатню ефективність (в 3 рази частіше у групі з раннім початком)	Більше 3 років	Пізній початок (p<0,05)

Таблиця 7.8. Ремісія (своєчасний початок лікування у порівнянні з відстроченим)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ^{231,232} Рівень 1+	Середній проміжок часу до першої повної відповіді на лікування (ремісії): 12 місяців у порівнянні з 20 місяцями через 5 років	1 рік та 5 років	Ранній початок (p<0,05)
	Кількість пацієнтів, які досягли ремісії через 5 років	Більше 5 років	Недостовірна різниця
1 РКД ²³⁰ Рівень 1+	Доля пацієнтів з ремісією: в обох випадках 42%	2 роки	Ранній початок (p=0,021)
	Доля пацієнтів з ремісією (в групі комбінованої терапії)	2 роки	Недостовірна різниця
1 когортне дослідження ²³⁵ Рівень 2+	Кількість пацієнтів з ремісією	Більше 3 років	Недостовірна різниця

7.1.5. Визначення співвідношення витрати-ефективність (DMARDs)

Єдине дослідження, об'єктом якого були пацієнти з Великобританії, це робота Grigor et al.²⁴²; дослідження Verhoeven et al.²⁴¹ та Korthals et al.²⁴³ були проведені у Нідерландах та Бельгії відповідно, тому їх значення для пацієнтів Великобританії є обмеженим. Grigor et al. мали високі критерії включення для ранньої стадії РА (<5 років), хоча середня тривалість хвороби під час дослідження становила 19 місяців. Grigor et al. визначили, що інтенсивна стратегія поступового підвищення дози TICORA домінує над

загальноприйнятою стратегією (монотерапія сульфасалазином та додавання DMARD у разі неефективності). Verhoeven et al. та Korthals et al. базувалися на дослідженні COBRA, вони з'ясували, що комбінована терапія преднізолону, метотрексату та сульфасалазину з поступовим зниженням дози домінує над монотерпією сульфасалазином.

7.1.6. Підсумки (DMARDs)

- З точки зору симптомів, ушкодження суглобів, функції та якості життя затримка в прийомі DMARD є гіршою за своєчасну терапію^{66,67,225-229,231,232,235,236}.
- Своєчасний прийом DMARD дозволяє отримати переваги у наступні 5 років після прийому у порівнянні з відстроченим^{228,229}.
- Ранній прийом препаратів також означає менше число побічних ефектів та відмов від прийому препаратів^{66,67,226-229,231,232,236}.
- Існують дані, відповідно до яких комбінована терапія може підвищити ефективність DMARD у порівнянні з монотерапією²³⁰.
- Найкраще починати терапію DMARD настільки рано, наскільки це можливо.

7.1.В Оптимальна послідовність призначення базисних препаратів (DMARDs)

7.1.7. Клінічні методи (оптимальна послідовність DMARD)

Нами було здійснено пошук досліджень, в яких вивчали ефективність та безпечність різних послідовностей DMARD за такими показниками, як симптоми, ушкодження суглобів, виконання функції, якість життя пацієнтів з ранньою стадією РА. Через велику кількість досліджень обиралися лише дослідження Рівня 1 та 2 (мета-аналізи, РКД, когортні та дослідження серії випадків), в яких приймали участь пацієнти з Великобританії з розміром вибірки $N \geq 100$.

Було знайдено 12 досліджень, які відповідали критеріям включення. Серед них 2 мета-аналізи^{244,245}, 9 РКД^{242,246-262} та 1 когортне дослідження (проспективне)²⁶³. Два РКД (1 РКД – дослідження CIMESTRA^{246,247}; 1 РКД – дослідження COBRA^{253,254}) були опубліковані у вигляді 2 окремих робіт. 2 РКДs (1 РКД – the FINRACO study;²⁴⁸⁻²⁵¹ 1 РКД – the BeSt study²⁵⁶⁻²⁵⁹ were each published as 4 separate papers. В них наводилися різні результати чи використовувалися різні періоди спостереження, тому ці дослідження враховувалися як одне, однак посилання відбувається на обидві частини досліджень. 1 мета-аналіз²⁴⁵ та 1 РКД²⁵² були виключені через методичні обмеження (мета-аналіз мав недоліки у методах пошуку, автори не провели оцінку якості чи тести на гетерогенність. РКД було відкритим та в ньому не проводився ІТТ аналіз). В РКД, що залишилися, були наступні методологічні обмеження: ті, що отримали ступінь 1+ були чи подвійними сліпими, але ІТТ аналіз не був проведений (1 РКД) чи не були сліпими, але в їх межах був проведений ІТТ аналіз (2 РКД). РКД, які мають ступінь 1++, були подвійними сліпими та в них був проведений ІТТ аналіз (5 РКД), в мета-аналізі, який має ступінь 1++, було перевірена гетерогенність та оцінена якість включених досліджень.

Щоб полегшити аналіз та порівняння, включені дослідження були розділені на дві окремі групи: 1) агресивна послідовність DMARD у порівнянні з неагресивною, 2) звичайна послідовність DMARD.

Зауваження: В багатьох дослідженнях послідовність DMARD могла відрізнитися у різних пацієнтів навіть в межах однієї групи. Це пояснювалося необхідністю індивідуальних змін дозування та типу препаратів в залежності від розвитку побічних ефектів чи клінічної ефективності. Це було зроблено, щоб відобразити клінічну практику. Це було зроблено, щоб відобразити клінічну практику.

Агресивна послідовність DMARD у порівнянні з неагресивною

Агресивна та неагресивна терапії DMARD порівнювалися у трьох РКД (1 РКД – дослідження COBRA^{253,254}; 1 РКД – дослідження CIMESTRA^{246,247}; 1 РКД – дослідження FINRACO²⁴⁸⁻²⁵¹).

В першому РКД - дослідженні COBRA^{253,254} порівнювалися 2 різні групи лікування. Група 1 (агресивна): пацієнти отримували сульфасалазин, потім додавалися глюкокортикоїди та метотрексат. Ці препарати потім були відмінені. Група 2 (неагресивна): пацієнтам давали сульфасалазин і потім продовжували прийом цього препарату. В другому РКД - дослідженні CIMESTRA^{246,247} приймали участь 163 пацієнти с ранньою стадією РА. Вони були розділені на 2 групи, які отримували 1) агресивне лікування (сульфасалазин, потім метотрексат + преднізолон) чи 2) неагресивне лікування DMARD (сульфасалазин спочатку та потім) протягом 2 років. В третьому РКД –FINRACO²⁴⁸⁻²⁵¹ приймали участь 199 пацієнтів з ранньою стадією РА. Пацієнти були розділені на 2 групи, які отримували 1) агресивне лікування DMARD (3 DMARD + преднізолон) чи 2) неагресивне лікування (1 DMARD ± преднізолон) протягом 5 років.

Загальні послідовності DMARD

В одному мета-аналізі²⁴⁴, 6 РКД (1 РКД – дослідження BeSt²⁵⁶⁻²⁵⁹; 1 РКД – дослідження MASCOT²⁵⁵; 1 РКД – Feraccioli et al.²⁶⁰; 1 РКД – дослідження TICORA²⁴²; 2 інші РКД – Choy et al. та Braun et al.^{261,262}) та одному проспективному когортному дослідженні (Hider et al.)²⁶³ досліджувалися послідовності DMARD.

В мета-аналізі²⁴⁴ розглядалися РКД та квазі-рандомізовані РКД, в яких порівнювалися монотерапія DMARD та комбінована терапія DMARD, як у пацієнтів з ранньою стадією РА (<3 років), так і з розгорнутою стадією РА (>3 років). Мета-аналіз був виконаний на належному рівні та був ретельно методологічно якісним. Однак, 36 РКД, які в ньому аналізувалися, були різної якості. Дослідження, включені до аналізу були подібними у наступному:

Дизайн дослідження (усі рандомізовані або хибно-рандомізовані контрольовані дослідження)

Втручання (DMARD)

Група порівняння (комбінована терапія з 2 або більше DMARD чи 1 DMARD + 1 біологічний агент)

Засліплення (переважно подвійні сліпі дослідження)

Прихований розподіл

Був проведений ІТТ аналіз

Розмір дослідження (усі відносно невеликі, N<100)

Дослідження відрізнялися за наступними параметрами:

Розмір дослідження (від N =11 до N=89)

Якість дослідження – максимальний бал по шкалі Jadad – 5 (30 досліджень доброї якості, 6 - неякісні)

Тривалість дослідження – відрізнялася (точна тривалість не вказувалася).

Зауваження: Оскільки в мета-аналіз були включені дослідження, в яких приймали участь одночасно пацієнти і з ранньою, і з розгорнутою стадіями РА, було прийнято рішення, що дублюючі роботи (знайдені під час пошуку, які входили до мета-аналізу) також будуть включатися в розділ, який стосується ранньої стадії РА з метою вивчення будь-яких ефектів в межах цих субпопуляцій.

В 6 включених РКД^{242,255-262} була проведена оцінка послідовностей DMARD, але використовувалися різні критерії включення. Дослідження відрізнялися за наступними параметрами:

Розмір вибірки (від N=111 до N=508)

Засліпле (1 РКД – потрійне сліпе, 2 РКД подвійні сліпі, 2 РКД однобічно засліплені, 1 РКД не сліпе)

Тривалість дослідження (1 РКД – 6 місяців, 3 РКД – 18 місяців, 2 РКД – 2 роки)
Лікування – тип і послідовність DMARD, які використовувалися та порівнювалися
Схема лікування – дози DMARD.

Типи лікування

1. В першому РКД – дослідження BeSt²⁵⁶⁻²⁵⁹, порівнювали 4 різні гілки лікування. Група 1: послідовна монотерапія; Група 2: комбінована терапія step-up; Група 3: початкова комбінована терапія + глюкокортикоїди; Група 4: початкова комбінована терапія та інфліксімаб. Терапії змінювали в залежності від балу DAS.
2. У другому РКД – дослідженні MASCOT²⁵⁵ порівнювали 3 різні групи лікування. Група 1: пацієнти приймали сульфасалазин, а потім сульфасалазин та метотрексат; Група 2: приймали сульфасалазин на початку та продовжували його приймати; Група 3: спочатку сульфасалазин, потім метотрексат.
3. В третьому РКД (Feraccioli et al.)²⁶⁰ порівнювали 3 гілки лікування. Група 1: пацієнти приймали DMARD, потім метотрексат; Група 2: пацієнти приймали DMARD потім циклоспорин А; Група 3: пацієнти приймали DMARD, потім сульфасалазин.
4. В четвертому РКД – дослідженні TICORA²⁴² порівнювали 2 гілки дослідження. Група 1 (інтенсивна): спочатку монотерапія сульфасалазином (доза підвищується), потім потрійна терапія; Група 2 (звичайна): початкова монотерапія сульфасалазином, а потім монотерапія або комбінована терапія. Терапію змінювали в залежності від балу DAS.
5. В п'ятому РКД (Braun et al.)²⁶² порівнювали 2 різні гілки у пацієнтів, які раніше не отримували DMARD. Група 1: метотрексат підшкірно; Група 2: метотрексат перорально.
6. В шостому РКД (Chou et al.)²⁶¹ порівнювали 4 гілки лікування. Група 1: метотрексат (починаючи від 7,5 мг/тиждень і підвищуючи до 15 мг/тиждень); Група 2: Терапія преднізолоном зі зниженням дози після метотрексату (60мг/день на початку, потім знижений до 7,5 мг на 6 тижні, 7,5 мг/день з 6 до 8 тижня, і припинення прийому через 34 тижні); Група 3: циклоспорин після 3 місяців прийому метотрексату (початкова доза 100 мг/день, яка поступово підвищується до 3 мг/кг щоденно); Група 4: усі типи лікування.

В проспективному когортному дослідженні (Hider et al.)²⁶³ приймали участь N=439 пацієнтів, які були обрані з NOAR (Реєстру пацієнтів з Норфолку, хворих на артрит), яким давали метотрексат або сульфасалазин як першочергову терапію, та за якими велося спостереження протягом 2 років.

7.1.8. Визначення співвідношення витрати-ефективність (оптимальна послідовність DMARD та біопрепаратів)

Був здійснений пошук одночасно на DMARD та біопрепарати, щоб оцінити співвідношення витрати-ефективність оптимальної послідовності біопрепаратів та традиційних DMARD при лікуванні ранньої стадії РА. Дані щодо біопрепаратів були отримані з огляду Chen et al.²³⁷. Жодне з досліджень не стосувалося ранньої стадії РА, крім моделі ВРАМ, яка була частиною самого звіту НТА. Було також знайдене ще одне дослідження²³⁹.

7.1.9. Клінічні дані (оптимальна послідовність DMARD)

Рання стадія РА

Агресивне лікування у порівнянні з неагресивною терапією

Таблиця 7.9. Симптоми/якість життя			
Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування

Дослідження COBRA ^{253,254} Рівень 1++	Сумарний індекс (MD 0,6, 95%ДІ 0,4 – 0,8), болючі суглоби (MD 8, 95%ДІ 4 – 13), набряклі суглоби (MD 5, 95%ДІ 2 – 7), біль (візуальна шкала) (MD 14, 95%ДІ 5 – 23), бал по шкалі MACTAR (MD 3, 95%ДІ 1 – 5)	28 тижнів	Агресивне (усі $p \leq 0,001$ крім болю, $p=0,002$)
		56 тижнів	NS
	Зниження DAS28 з часом (на 0,1/рік)	Зміна з 1 до 5 року	Агресивне
Дослідження CIMESTRA ^{246,247} Рівень 1++	ACR-N	1 рік та 2 роки	Агресивне ($p < 0,05$)
	ACR20 (MD 17 через 1 рік; MD 15 через 2 роки)	1 рік та 2 роки	Агресивне ($p < 0,05$)
	ACR50 (MD 17 через 2 роки)	1 рік 2 роки	NS Агресивне ($p < 0,05$)
	ACR70	2 роки	NS
	DAS28	1 рік та 2 роки	NS
	Болючі та набряклі суглоби, ACR70 та біль (візуальна шкала)	1 рік та 2 роки	NS
Дослідження FINRACO ²⁴⁸⁻²⁵¹ Рівень 1+	ACR50 (значення відсутні) та кількість набряклих суглобів (значення відсутні)	2 роки	Агресивне ($p < 0,05$)
	DAS28 (середня різниця 0,52), DAS28 AUC (середня різниця 0,70), непрацездатність (середня різниця – 19,8 днів)	5 років	Агресивне ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,01$)

Таблиця 7.10. Функціонування

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження COBRA ^{253,254} Рівень 1++	Бал по шкалі HAQ (MD 0,5, 95%ДІ 0,3 – 0,7), сила стискання (MD 14, 95%ДІ 9 – 19)	28 тижнів	Агресивне (усі $p \leq 0,0001$)
		56 тижнів	NS
Дослідження CIMESTRA ^{246,247} Рівень 1++	Бал по шкалі HAQ; пацієнти з показником HAQ $\leq 0,25$	бал по шкалі HAQ через 1 рік (та через 2 роки)	NS
Дослідження FINRACO ²⁴⁸⁻²⁵¹ Рівень 1+	Фізична функція	2 роки	NS

Таблиця 7.11. Ушкодження суглобів

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження COBRA ^{253,254} Рівень 1++	Бал за ерозивною шкалою (середня різниця 3,0); загальне радіографічне пошкодження – SHS шкала (середня різниця 8,0)	28, 56 та 80 тижнів	Агресивне (усі $p \leq 0,01$; наявні дані на 80 тиждень)
		28 тижнів і далі (зміни в середньому від 1 до 5 років)	Агресивне ($p < 0,05$)
		56 та 80 тижнів	NS
Дослідження CIMESTRA ^{246,247} Рівень 1++	Бал по шкалі Ларсена, радіографічна прогресія та розвиток ерозій кісток	1 рік	NS
	Загальна шкала Sharp, ерозивна шкала, шкала JSN та прогресія з	2 роки	NS

	початкового рівня		
Дослідження FINRACO ²⁴⁸⁻²⁵¹ Рівень 1+	Суглоби з ерозією (5 років: середня різниця 3,0), пошкодження суглобів – шкала Ларсена (5 років: середня різниця 6,0), підвищення балу по шкалі Ларсена (5 років: MD 33%, 95%Ді 15 - 50)	2 роки та 5 років	Агресивне (усі p<0,01)

Таблиця 7.12. Загальна оцінка

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження COBRA ^{253,254} Рівень 1++	Загальна оцінка спеціалістом (MD 16, 95%Ді 8 - 24)	28 тижнів 56 тижнів	Агресивне (p=0,0001) NS
	Загальна оцінка пацієнтом	56 та 80 тижнів	NS
Дослідження CIMESTRA ^{246,247} Рівень 1++	Загальна оцінка пацієнтом та лікарем	2 роки	NS
Дослідження FINRACO ²⁴⁸⁻²⁵¹ Рівень 1+	Загальна оцінка пацієнтом та лікарем	2 роки	NS

Таблиця 7.13. Біохімічні маркери

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження COBRA ^{253,254} Рівень 1++	Швидкість осідання еритроцитів (MD 13, 95%Ді 5 - 22)	28 тижнів 56 тижнів	Агресивне (p=0,002) NS
Дослідження CIMESTRA ^{246,247} Рівень 1++	Швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок	2 роки	NS
Дослідження FINRACO ²⁴⁸⁻²⁵¹ Рівень 1+	Швидкість осідання еритроцитів (значення відсутні)	2 роки	Агресивне (p<0,05)

Таблиця 7.14. Побічні ефекти

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження CIMESTRA ^{246,247} Рівень 1++	Побічні ефекти >10% пацієнтів (N=63 у порівнянні з N=89)	1 рік	Неагресивне (краще)
	Кількість чи тип побічних ефектів	2 роки	NS
Дослідження FINRACO ²⁴⁸⁻²⁵¹ Рівень 1+	Кількість пацієнтів з побічними ефектами; серйозні побічні ефекти чи побічні ефекти з боку ШКТ	2 роки	NS

Таблиця 7.15. Відмови від участі

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження COBRA ^{253,254} Рівень 1++	Загальна кількість відмов (8% у порівнянні з 28%), відмови через побічні ефекти (3% у порівнянні з 8%) та через недостатню ефективність (5% у порівнянні з 15%)	56 тижнів	Агресивне (краще)

Дослідження CIMESTRA ^{246,247} Рівень 1++	Відмови через серйозні побічні ефекти (N=1, 1% у порівнянні з N=3, 4%)	2 роки	Подібний
--	--	--------	----------

Таблиця 7.16. Ремісії

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження COBRA ^{253,254} Рівень 1++	Ремісії (ACR та DAS)	48 тижнів, 1 рік та 2 роки	NS
	Ремісії (EULAR)	2 роки	NS
Дослідження FINRACO ²⁴⁸⁻²⁵¹ Рівень 1+	Пацієнти зі стійкою ремісією (ACR)	Більше 2 років	Агресивне (p=0,013 – OR 4,6, 95%ДІ 1,2 – 17,0)
	Пацієнти зі стійкою ремісією (DAS28)	Більше 2 років	Агресивне (p<0,001 – OR 5,6, 95%ДІ 2,6 – 11,6)
	Пацієнти зі стійкою ремісією (EULAR)	Більше 2 років	Агресивне (p<0,001 – OR 5,4, 95%ДІ 2,7 – 10,6)

В одному РКД, дослідженні FINRACO²⁴⁸⁻²⁵¹, було продемонстровано, що стійка ремісія протягом 2 років захищає від радіографічного ушкодження суглобів у порівнянні з пацієнтами, у яких ремісія тривала 6 місяців та закінчилася пізніше (MD 3 пункти, p<0,001). Рівень 1+

Загальні послідовності

Таблиця 7.17. Симптоми/якість життя

Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 мета-аналіз ²⁴⁴ Рівень 1++	Метотрексат (MT) + інгібітори ФНП-α у порівнянні з метотрексатом	Загальна ефективність (відносний ризик 0,22, 95% ДІ 0,14 – 0,32)	Кінець спостереження	MT + інгібітори ФНП-α (p=0,00001)
	MT+сульфасалазин (ССЗ) та/чи антималярійні засоби у порівнянні з монотерапією	Загальна ефективність (8 досліджень: відносний ризик 0,41, 95%ДІ 0,24 – 0,7)		Гілка 1 (p=0,00001)
	Глюкокортикоїди, додані до препарату DMARD, у порівнянні з монотерапією	Загальна ефективність		NS
	Інші комбінації небіологічних DMARD у порівнянні з монотерапією	Загальна ефективність (відносний ризик 0,37, 95%ДІ 0,25 – 0,5)		Гілка 1 (p=0,00001)
	Комбінована терапія у порівнянні з	ACR20 (відносний ризик 1,5, 95%ДІ 1,3 – 1,9); кількість суглобів		Гілка 1 (p<0,00001)

	монотерапією	(перевага 31%); загальне покращення (відносний ризик 2,1, 95%ДІ 1,6 – 2,7)			
Дослідження MASCOT ²⁵⁵ Рівень 1++	ССЗ, потім ССЗ+МТ у порівнянні з тривалим прийомом ССЗ	Шкала DAS (середня різниця) Біль (візуальна шкала), кількість набряклих суглобів, артикулярний індекс Річі, ACR20, ACR50, ACR70	Від 6 до 18 місяців	Гілка 1 (p=0,039)	
	ССЗ, потім ССЗ + МТЗ у порівнянні з ССЗ, потім МТ	Шкала DAS (середня різниця 0,41), артикулярний індекс Річі (4,0) НАQ, біль (візуальна шкала), кількість набряклих суглобів, ACR20, ACR50, ACR70	Від 6 до 18 місяців	Гілка 1 (p<0,05) NS	
	ССЗ, потім МТ + тривалий прийом ССЗ	Шкала DAS, артикулярний індекс Річі, кількість набряклих суглобів, біль (візуальна шкала), ACR20, ACR50, ACR70	Від 6 до 18 місяців	NS	
	1 РКД (Ferraccioli et al.) ²⁶⁰ Рівень 1+	DMARD, потім DMARD + МТ у порівнянні з DMARD, потім DMARD + ССЗ	Набряклі суглоби (MD 2,6), біль (візуальна шкала) (MD 1,9)	18 місяців	Гілка 1 (усі p<0,05)
			Набряклі суглоби	18-36 місяців	NS
	DMARD, потім DMARD + циклоспорин А у порівнянні з DMARD, потім DMARD + ССЗ	Болючі суглоби (18 місяців: MD 3,6, MD 1,0 - 18-36 місяців)	18 місяців, та 18- 36 місяців	Гілка 1 (усі p<0,05)	
		Біль (візуальна шкала) (MD 2,1), кількість чутливих сигналів (3,5) Набряклі суглоби	18 місяців 18-36 місяців	Гілка 1 (p=0,001) NS	
Дослідження BeSt ²⁵⁶⁻²⁵⁹ Рівень 1+	Комбінована терапія з підвищенням доз у порівнянні з попередньою монотерапією чи початковою комбінацією з інфліксимабом	DAS44 \leq 2,4	1 рік та 2 роки	NS	
	Послідовна монотерапія у порівнянні з початковою комбінацією з глюкокортикої дами чи інфліксимабом	DAS44 \leq 2,4 (53% у порівнянні з 71% чи 74%)	1 рік 2 роки	Гілка 1 (p=0,004 та p=0,001) NS	
	Початкова	DAS44 \leq 2,4	1 рік та 2 роки	NS	

	комбінація 3 глюкокортикої дами у порівнянні 3 комбінованою терапією 3 підвищенням дози чи початковою комбінованою терапією 3 інфліксимабом			
	Початкова комбінована терапія 3 інфліксимабом у порівнянні з комбінованою терапією 3 підвищенням дози	DAS44 \leq 2,4	1 рік та 2 роки	NS
1 РКД (Braun et al.) ²⁶² Рівень 1++	МТ підшкірно у порівнянні з МТ перорально	ACR20 (78% у порівнянні з 70%) ACR70 (41% у порівнянні з 33%), набряклі суглоби (MD 1,0)	24 тижні	Підшкірно (усі p<0,05)
		ACR50, чутливі суглоби, DAS28	24 тижні	NS
1 РКД (Choy et al.) ²⁶¹ Рівень 1++	МТ, зниження дози у порівнянні з МТ + преднізолон (зниження дози)	Коротка анкета-36 (MD 2,4), DAS28 (MD 0,05)	2 роки	Гілка 1 (краще)
	Підвищення дози МТ у порівнянні з МТ та доданим пізніше циклоспорином	Коротка анкета-36 (MD 1,9), DAS28 (MD 0,08)	2 роки	Гілка 2 (краще)
	МТ + преднізолон (зниження дози) у порівнянні з МТ та доданим пізніше циклоспорином	Коротка анкета-36 (MD 0,4), DAS28 (MD 0,03)	2 роки	Гілка 2 (краще)
	МТ + преднізолон + циклоспорин у порівнянні з усіма іншими гілками	Коротка анкета-36 (MD 2,2 та 4,1 та 4,5), DAS28 (MD 0,25 та 0,33 та 0,30)	2 роки	Гілка 1 (краще)
Дослідження	Інтенсивне у	Біль (візуальна шкала)	18 місяців	Гілка 1 (p<0,0001;

TICORA ²⁴² Рівень 1++	порівнянні зі звичайним	(MD 25, 95%ДІ 14 - 36), ACR20 (OR 5,7, 95%ДІ 1,9 - 16,7), ACR50 (OR 6,1, 95%ДІ 2,5 - 14,9), ACR70 (OR 11, 95%ДІ 4,5 - 27), шкала активності хвороби (MD 1,6, 95%ДІ 1,1 - 2,1); набряк суглобів (MD 3, 95%ДІ 1 - 5); чутливість суглобів (MD 8, 95%ДІ 4 - 12); коротка анкета 12, частина фізичного огляду (MD 5,3, 95%ДІ 0,8 - 9,8)		p=0,0028; p=0,0003; p=0,021)
		Коротка анкета 12, психологічна частина	18 місяців	NS
1 когортне дослідження (Hider et al.) ²⁶³ Рівень 2+	ССЗ з початку у порівнянні з МТ з початку	Набряклі та чутливі суглоби	2 роки	NS
		Набряклі та чутливі суглоби (середня різниця 2 та 3)	5 років	Гілка 1 (p=0,01, p=0,02)
		DAS28	5 років	NS

Таблиця 7.18. Функція

Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження MASCOT ²⁵⁵ Рівень 1++	ССЗ, потім ССЗ+МТ у порівнянні з тривалим прийомом ССЗ	Шкала HAQ	Від 6 до 18 місяців	NS
	ССЗ, потім МТ + тривалий прийом ССЗ	Шкала HAQ	Від 6 до 18 місяців	NS
Дослідження BeSt ²⁵⁶⁻²⁵⁹ Рівень 1+	Комбінована терапія з підвищенням доз у порівнянні з послідовною монотерапією	D-HAQ	1 рік та 2 роки	NS
	Послідовна монотерапія у порівнянні з початковою комбінацією з глюкокортикої дами чи інфліксімабом	D-HAQ (значення відсутні)	1 рік та 2 роки	Гілка 2 (усі p<0,001)
			2 роки	NS
	Початкова комбінація з кортикостероїд ами у порівнянні з комбінованою	D-HAQ (значення відсутні)	1 рік та 2 роки	NS

Таблиця 7.18. Функція				
Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат найкраще лікування
	терапією з підвищенням дози чи початковою комбінованою терапією з інфліксимабом		2 роки	Гілка 1 (усі $p < 0,001$)
	Початкова комбінована терапія з інфліксимабом у порівнянні з комбінованою терапією з підвищенням дози	D-НАQ (значення відсутні)	1 рік та 2 роки	NS
			2 роки	Гілка 1 (усі $p < 0,001$)
1 РКД (Braun et al.) ²⁶² Рівень 1++	MT підшкірно у порівнянні з MT перорально	HAQ	24 тижні	NS
1 РКД (Choy et al.) ²⁶¹ Рівень 1++	MT, зниження дози у порівнянні з MT + преднізолон (зниження дози)	HAQ (MD 0,01)	2 роки	Гілка 1 (краще)
	Підвищення дози MT у порівнянні з MT та доданим пізніше циклоспорином	HAQ (MD 0,09)	2 роки	Однакова
	MT + преднізолон (зниження дози) у порівнянні з MT та доданим пізніше циклоспорином	HAQ (MD 0,08)	2 роки	Гілка 2 (краще)
	MT + преднізолон + циклоспорин у порівнянні з усіма іншими гілками	HAQ (MD 0,21 та 0,30 та 0,22)	2 роки	Гілка 1 (краще)
Дослідження TICORA ²⁴² Рівень 1++	Інтенсивне у порівнянні зі звичайним	HAQ (MD 0,5, 95%ДІ 0,2 – 0,8)	18 місяців	Гілка 1 ($p = 0,0025$)
1 когортне дослідження (Hider et al.) ²⁶³	ССЗ з початку у порівнянні з MT з початку	HAQ	2 та 5 років	NS

Таблиця 7.18. Функція				
Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Рівень 2+				

Таблиця 7.19. Пошкодження суглобів				
Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
Дослідження MASCOT ²⁵⁵ Рівень 1++	ССЗ, потім ССЗ+МТ у порівнянні з тривалим прийомом ССЗ	Загальний бал по шкалі Sharp, загальна кількість ерозій (руки, ноги), зменшення міжсуглобового простору	Від 6 до 18 місяців	NS
	ССЗ, потім МТ + тривалий прийом ССЗ	Загальний бал по шкалі Sharp, загальна кількість ерозій (руки, ноги), зменшення міжсуглобового простору	Від 6 до 18 місяців	NS
Дослідження BeSt ²⁵⁶⁻²⁵⁹ Рівень 1+	Комбінована терапія з підвищенням дози у порівнянні з послідовною монотерапією	Бал по шкалі SHS – радіографічна прогресія (значення відсутні)	Більше 2 років	Гілка 1 (p=0,044)
		Кількість пацієнтів з відсутністю прогресії по шкалі SHS (> SDD)	1 рік	NS
		Загальний бал по шкалі SHS	1 та 2 роки	NS
		Загальний бал по шкалі SHS, кількість ерозій та шкала JSN	2 роки	NS
	Послідовна монотерапія у порівнянні з початковою комбінацією глюкокортикоїдами чи інфліксимабом	Загальний бал по шкалі SHS (> SDD)	1 рік	NS
		Загальний бал по шкалі SHS (2 роки: середня різниця 6,4 чи 6,5), кількість ерозій (2 роки: середня різниця 1,0 в обох випадках)	1 рік та 2 роки	Гілка 2 (усі p<0,05, усі p<0,001)
		Шкала JSN (MD в обох випадках 1,0)	1 рік	Гілка 2 (усі p<0,05)
			2 роки	NS
		Шкала SHS (радіографічна прогресія)	Більше 2 років	Гілка 2 (усі p<0,001)
		Початкова комбінація глюкокортикоїдами у порівнянні з комбінованою терапією підвищенням дози	Загальний бал по шкалі SHS (> SDD)	1 рік
Загальний бал по шкалі SHS (2 роки: середня різниця 1,0), кількість ерозій (2 роки: середня різниця 0,5)	1 та 2 роки		Гілка 1 (усі p<0,05, усі p<0,001)	
Шкала JSN	1 та 2 роки		NS	
Шкала SHS -	Більше 2 років		Гілка 1 (усі	

		радіографічна прогресія (значення відсутні)		p<0,001)
	Початкова комбінація з глюкокортикоїдами у порівнянні початковою комбінованою терапією інфліксимабом	Загальний бал по шкалі SHS (> SDD)	1 рік	NS
		Загальний бал по шкалі SHS, кількість ерозій, шкала JSN	1 та 2 роки	NS
		Шкала SHS - радіографічна прогресія (значення відсутні)	Більше 2 років	Подібний
	Початкова комбінована терапія з інфліксимабом у порівнянні комбінованою терапією підвищенням	JSN (MD 0), загальний бал по шкалі SHS (> SDD: 93% у порівнянні з 73%)	1 рік	Гілка 1 (p<0,05, p<0,001)
		Загальний бал по шкалі SHS (2 роки: середня різниця 1,0), кількість ерозій (2 роки: середня різниця 0,5)	1 та 2 роки	Гілка 1 (p<0,05, p<0,001)
		JSN	2 роки	NS
		Шкала SHS - радіографічна прогресія (значення відсутні)	Більше 2 років	Гілка 1 (p<0,001)
1 РКД (Chou et al.) ²⁶¹ Рівень 1++	МТ, зниження дози у порівнянні з МТ + преднізолон (зниження дози)	Випадки нових ерозій (28% у порівнянні з 16%), зміна балу по шкалі Ларсена (MD 3,71)	2 роки	Гілка 2 (краще)
	Підвищення дози МТ у порівнянні з МТ та доданим пізніше циклоспорином	Випадки з ерозіями (28% у порівнянні з 17%), зміна балу по шкалі Ларсена (MD 2,88)	2 роки	Гілка 1 (краще)
	МТ + преднізолон (зниження дози) у порівнянні з МТ та доданим пізніше циклоспорином	Випадки нових ерозій Зміна балу по шкалі Ларсена (MD 0,17)	2 роки	NS Гілка 1 (краще)
	МТ + преднізолон + циклоспорин у порівнянні з усіма іншими гілками	Випадки нових ерозій (13% у порівнянні з 28% та 17%), зміна балу по шкалі Ларсена (MD 4,42 та 1,54 та 1,71)	2 роки	Гілка 1 (краще)
Дослідження TICORA ²⁴² Рівень 1++	Інтенсивне порівнянні зі звичайним	Кількість ерозій (MD 2,5), загальний бал по шкалі Шарпа (MD 4,0)	18 місяців	Гілка 1 (p=0,002, p=0,02)
		JSN	18 місяців	NS
1 когортне дослідження (Hider et al.) ²⁶³ Рівень 2+	ССЗ з початку у порівнянні з МТ з початку	Шкала Ларсена, доля пацієнтів з ерозіями	5 років	NS
		Доля пацієнтів з ерозіями (схильність врахована)	5 років	NS

В одному РКД – дослідженні BeSt²⁵⁶⁻²⁵⁹ було з'ясовано, що у пацієнтів, у яких не досягається та не підтримується $DAS \leq 2,4$ на метотрексаті, незалежно від успішності наступного лікування, розвиваються достовірно більше ушкоджень суглобів у порівнянні з пацієнтами, які мають $DAS \leq 2,4$ на метотрексаті (MD 6 балів загальної шкали Шарпа,

p=0,007). Після неуспішного лікування метотрексатом, прийом наступного DMARD не дозволяє досягти DAS $\leq 2,4$ і ушкодження суглобів прогресує. Рівень 1+

Таблиця 7.20. Загальна оцінка				
Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат найкраще лікування
Дослідження MASCOT ²⁵⁵ Рівень 1++	ССЗ, потім ССЗ+МТ у порівнянні з тривалим прийомом ССЗ	Загальний огляд пацієнтом та лікарем	Від 6 до 18 місяців	NS
	ССЗ, потім ССЗ + МТЗ у порівнянні з ССЗ, потім МТ	Загальний огляд пацієнтом та лікарем	Від 6 до 18 місяців	NS
	ССЗ, потім МТ + тривалий прийом ССЗ	Загальний огляд пацієнтом та лікарем	Від 6 до 18 місяців	NS
1 РКД (Ferraccioli et al.) ²⁶⁰ Рівень 1+	DMARD, потім DMARD + МТ у порівнянні з DMARD, потім DMARD + ССЗ	Загальний огляд пацієнтом та лікарем (MD 2,9 та 2,8)	18 місяців	Гілка 1 (p<0,05)
			18-36 місяців	NS
	DMARD, потім DMARD + циклоспорин А у порівнянні з DMARD, потім DMARD + ССЗ	Загальний огляд пацієнтом та лікарем (MD 1,5 та 2,7)	18 місяців	Гілка 1 (p<0,05)
			18-36 місяців	NS
Дослідження TICORA ²⁴² Рівень 1++	Інтенсивне у порівнянні зі звичайним	Загальна оцінка активності хвороби пацієнтом та лікарем (MD 30, 95%ДІ 17 – 42 та MD 24, 95%ДІ 14 - 34)	18 місяців	Гілка 1 (p<0,0001)

Таблиця 7.21 Біохімічні маркери				
Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат краще лікування
Дослідження MASCOT ²⁵⁵ Рівень 1++	ССЗ потім ССЗ + МТ у порівнянні з ССЗ постійно	ШОЕ, СРБ	Від 6 до 18 місяців	NS
	ССЗ потім ССЗ + МТ у порівнянні з ССЗ потім МТ	ШОЕ (медіанна відмінність 1,0)	Від 6 до 18 місяців	Гілка 1 (p=0,033)
		СРБ		NS
1 РКД (Ferraccioli et al.) ²⁶⁰ Рівень 1+	ССЗ потім МТ у порівнянні з ССЗ постійно	ШОЕ, СРБ	Від 6 до 18 місяців	NS
	DMARD потім DMARD + МТ у порівнянні з DMARD потім DMARD + ССЗ	ШОЕ (18 місяців MD 30,2, 36 місяців MD 5,5); СРБ (18 місяців MD 11,2, 36 місяців MD 0,9)	18 місяців та 18–36 місяців	Гілка 1 (p=0,01, p=0,001; обидві p=0,001)
			18 місяців та 18–36 місяців	NS
			18 місяців та 18–36 місяців	NS
DMARD потім DMARD + CsA у порівнянні з DMARD потім DMARD + ССЗ	СРБ (18–36 місяців MD 8,1)	18 місяців та 18–36 місяців	NS	
		18 місяців та 18–36 місяців	Гілка 1 (p=0,03)	

Дослідження TICORA ²⁴² Рівень 1++	Інтенсивне порівнянні з звичайним	у із	ШОЕ (MD 18, 95% ДІ від 8 до 28) СРБ	18 місяців	Гілка 1 (p=0,0007) NS
1 групове дослідження (Hider et al.) ²⁶³ Рівень 2+	Починаючи з ССЗ порівнянні з починаючи з МТ	у з	СРБ	5 років	NS

Таблиця 7.22 Побічні ефекти					
Дослідження	Послідовність		Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД (Ferraccioli et al.) ²⁶⁰ Рівень 1+	DMARD потім DMARD + МТ у порівнянні з DMARD потім DMARD + ССЗ	у	Число пацієнтів із побічними ефектами (88% проти 47%)	18 місяців	NS
				36 місяців	Гілка 2 (краще)
	DMARD потім DMARD + CsA у порівнянні з DMARD потім DMARD + ССЗ	у	Число пацієнтів із побічними ефектами (95% проти 45%)	18 місяців	NS
				36 місяців	Гілка 2 (краще)
Дослідження BeSt ²⁵⁶⁻²⁵⁹ Рівень 1+	Комбінація із покровим підвищенням порівнянні з послідовною монотерапією	із у з	Число пацієнтів із побічними ефектами та серйозними побічними ефектами	1 рік, 2 роки та із плином часу (2 роки)	NS
	Послідовна монотерапія порівнянні з початковою комбінацією із ГК або ІНФ	у з	Число пацієнтів із побічними ефектами та серйозними побічними ефектами	1 рік та 2 роки	NS
	Початкова комбінація із ГК у порівнянні з комбінацією із покровим підвищенням	у з	Число пацієнтів із побічними ефектами та серйозними побічними ефектами	1 рік та 2 роки	NS
	Початкова комбінація із ГК у порівнянні з початковою комбінацією із ІНФ	у з	Число пацієнтів із побічними ефектами та серйозними побічними ефектами	1 рік та 2 роки	NS
	Початкова комбінація із ІНФ у порівнянні з комбінацією із покровим підвищенням	у з	Число пацієнтів із побічними ефектами та серйозними побічними ефектами	1 рік та 2 роки	NS
	Дослідження TICORA ²⁴² Рівень 1++	Інтенсивне порівнянні з звичайним	у із	Число побічних ефектів (N=46 проти N=85)	18 місяців
1 РКД (Braun et al.) ²⁶² Рівень 1++	МТ підшкірно порівнянні з МТ перорально	у	Процент пацієнтів із принаймні 1 побічним ефектом середнього ступеню	24 тижні	NS

		Процент пацієнтів із серйозними побічними ефектами (5,7% проти 4,3%)	24 тижні	Подібне
--	--	--	----------	---------

Таблиця 7.23 Припинення приймання

Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
1 MA ²⁴⁴ Рівень 1++	Комбінована терапія у порівнянні з монотерапією	Припинення (RR 0,4, 95% ДІ від 0,3 до 0,5), припинення через токсичність (RR 1,37, 95% ДІ від 1,16 до 1,62), припинення через недостатню ефективність (RR 0,89, 95% ДІ від 0,80 до 0,99)	Кінець спостереження	Гілка 1 (p <0,0001; p=0,033)
Дослідження MASCOT ²⁵⁵ Рівень 1++	ССЗ потім ССЗ + МТ у порівнянні з ССЗ постійно та ССЗ потім МТ	Загальне число припинень (17% проти 14% та 16%), припинення через побічні ефекти (21% проти 18% та 26%) та через недостатню ефективність (4% проти 7% та 4%)	18 місяців	Подібне
	ССЗ потім МТ у порівнянні з ССЗ постійно	Загальне число припинень (16% проти 14%), припинення через побічні ефекти (26% проти 18%) та через недостатню ефективність (4% проти 7%)		Подібне
Дослідження BeSt ²⁵⁶⁻²⁵⁹ Рівень 1+	Комбінація із покровим підвищенням у порівнянні з послідовною монотерапією	Число припинень (7% проти 5%)	2 роки	Подібне
	Послідовна монотерапія у порівнянні з початковою комбінацією з ГК або ІНФ	Число припинень (5% проти 6% та 3%)	2 роки	Подібне
	Початкова комбінація з ГК у порівнянні з комбінацією із покровим підвищенням	Число припинень (6% проти 7%)	2 роки	Подібне
	Початкова комбінація з ГК у порівнянні з початковою комбінацією з ІНФ	Число припинень (6% проти 3%)	2 роки	Подібне

1 РКД (Ferraccioli et al.) ²⁶⁰ Рівень 1+	DMARD потім DMARD + MT у порівнянні з DMARD потім DMARD + CC3	Число припинень (18 та 36 місяців: 12% проти 48%) Припинення через токсичність (18 та 36 місяців: 7% проти 48%)	18 місяців і 36 місяців	Гілка 1 (краще) Гілка 1 (p=0,0001)
	DMARD потім DMARD + CsA у порівнянні з DMARD потім DMARD + CC3	Число припинень (18 та 36 місяців: 17% проти 48%) Припинення через токсичність (18 та 36 місяців: 12% проти 48%)	18 місяців і 36 місяців	Гілка 1 (краще) Гілка 1 (p=0,0001)
1 групове дослідження (Hider et al.) ²⁶³ Рівень 2+	Починаючи з CC3 у порівнянні з починаючи з MT	Доля пацієнтів із відсутністю змін у лікуванні (50% проти 56%)	Протягом 2 років	Гілка 2 (краще)

Таблиця 7.24 Ремісія

Дослідження	Послідовність	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
Дослідження MASCOT ²⁵⁵ Рівень 1++	CC3 потім CC3 + MT у порівнянні з CC3 постійно	Доля пацієнтів, що добре реагують за критеріями EULAR (18% проти 7%) та доля у ремісії (10% проти 5%)	18 місяців	Гілка 1 (краще)
	CC3 потім CC3 + MT у порівнянні з CC3 потім MT	Доля пацієнтів, що добре реагують за критеріями EULAR (18% проти 5%) та доля у ремісії (10% проти 3%)	18 місяців	Подібне
	CC3 потім MT у порівнянні з CC3 постійно	Доля пацієнтів, що добре реагують за критеріями EULAR (5% проти 7%) та доля у ремісії (3% проти 5%)	18 місяців	Подібне
1 РКД (Ferraccioli et al.) ²⁶⁰ Рівень 1+	DMARD потім DMARD + MT у порівнянні з DMARD потім DMARD + CC3	Критерії Магнуссона (повна реакція): 40% проти 21%	3 роки	Гілка 1 (краще)
		Доля пацієнтів із повною ремісією (ACR): 9% проти 7%	3 роки	Подібне
	DMARD потім DMARD + CsA у порівнянні з DMARD потім DMARD + CC3	Критерії Магнуссона (повна реакція): 40% проти 21%	3 роки	Гілка 1 (краще)
		Доля пацієнтів із повною ремісією (критерії ACR): 9% проти 7%	3 роки	Подібне
Дослідження TICORA ²⁴² Рівень 1++	Інтенсивне у порівнянні із звичайним	Доля пацієнтів, що добре реагують за критеріями EULAR (OR 5,8, 95% ДІ від 2,4 до 13,9), ремісія за	Протягом 2 років	Гілка 1 (обидва p < 0,0001)

		критеріями EULAR (OR 9,7, 95% ДІ від 3,9 до 23,9)		
1 групове дослідження (Hider et al.) ²⁶³ Рівень 2+	Починаючи з ССЗ у порівнянні з починаючи з МТ	Доля пацієнтів у ремісії	2 та 5 років	NS

7.1. 10 Визначення співвідношення витрати-ефективність: документальні докази (оптимальна послідовність DMARD та біопрепаратів)

Було виявлено лише два дослідження, з яких тільки одне мало відношення до Великобританії (Chen et al.).²³⁷ Інше виконувалося на базі Сполучених Штатів (Spalding et al.)²³⁹ і, внаслідок цього, має сумнівну значимість, представляючи інші ціни на лікарські препарати та системи охорони здоров'я.

Було змодельовано та проаналізовано модель лікування адаліумаб, етанерцепт, інфліксімаб + МТ, адаліумаб + МТ, етанерцепт + МТ у порівнянні з послідовністю DMARD. Spalding із співавторами розроблено модель Маркова при розгляді адаліумаб, етанерцепт, інфліксімаб + МТ, адаліумаб + МТ у порівнянні з МТ.

Для біопрепаратів першої лінії, з або без МТ, Chen із співавторами²³⁷ оцінюють ICER значно вище звичайного порогу NICE. В обох дослідженнях, використання інфліксімаба, як препарату першої лінії, пов'язане із надзвичайно високими ICER. Адаліумаб та етанерцепт без МТ в обох дослідженнях давали нижчі ICER, але це так само мало ймовірно може бути визнане рентабельним. Як відображено у сучасній настанові NICE,¹³⁰ визнається рентабельним використання кожного із трьох ФНП-інгібіторів, як препарату третьої лінії.

Таблиця 7.25 Узагальнені результати опублікованих економічних аналізів

Дослідження	Країна (спонсор)	Розглянуті ФНП-інгібітори	Форма економічної оцінки	Тривалість хвороби (років)	Використана модель та проміжок часу
Spalding et al. ²³⁹	США Астеллас Фарма (Astellas Pharma)	Адаліумаб, етанерцепт, інфліксімаб + МТ, адаліумаб + МТ	Вартість – користь	3 місяці	Маркова, усе життя
Chen et al. ²³⁷	Великобританія NHS-НТА	Адаліумаб, етанерцепт, інфліксімаб + МТ, адаліумаб + МТ, етанерцепт + МТ	Вартість – користь	Різна (навіть у межах «раннього» РА)	Симуляція рівня пацієнта, усе життя

Таблиця 7.26 Узагальнені результати опублікованих даних відносно ICER для ФНП-інгібіторів

Препарат	Препарат порівняння	Дослідження	ICER
Адаліумаб	Послідовність DMARD	Chen	Адаліумаб (без МТ) Адаліумаб (+ МТ) 3-я лінія, ранній РА Адаліумаб (без МТ) Адаліумаб (+ МТ) 1-а лінія, ранній РА
			£35k на QALY £30k на QALY £53k на QALY £171k на QALY

	MT	Spalding	Адалімумаб (без MT) Адалімумаб (+ MT)	\$64k на QALY \$195k на QALY
Етанерцепт	Послідовність DMARD	Chen	Етанерцепт (без MT)	£30k на QALY
			Етанерцепт (+ MT)	£29k на QALY
			3-я лінія, ранній РА	
			Етанерцепт (без MT)	£49k на QALY
			Етанерцепт (+ MT)	£78k на QALY
			1-а лінія, ранній РА	
Інфліксімаб	MT	Spalding	Етанерцепт (без MT)	\$90k на QALY
	Послідовність DMARD	Chen	Інфліксімаб (із MT)	£30k на QALY
			3-я лінія, ранній РА	
			Інфліксімаб (із MT)	£654k на QALY
			1-а лінія, ранній РА	
	MT	Spalding	Інфліксімаб (із MT)	\$410k на QALY

В Англії та Уельсі, звичайний порошковий поріг рентабельності вважається у межах від £20000 до £30000 на отриманий QALY для NICE. Припустимий рівень ICER, який зазвичай наводиться у Сполучених Штатах, складає \$50000 на отриманий QALY, хоча переводити це чи значення у доларах слід з обережністю.

7.1. 11 Узагальнені результати відносно документальних доказів (оптимальна послідовність DMARD)

Для більшості пацієнтів, монотерапія, наприклад, метотрексатом, працює добре.^{256–259}

Послідовні монотерапії, порівнюють метотрексат та сульфазалазин, не показують аніяких явних відмінностей між препаратами,^{255,263} хоча інші дослідження, що порівнюють сульфазалазин із метотрексатом та циклоспоріном у комбінованій терапії, наводять на думку, що останні два є кращими за окремими результатами у порівнянні з першим.²⁶⁰

Якщо у пацієнта монотерапія із використанням метотрексату була невдалою, шанси, що він матиме гарну відповідь на інший загальноприйнятий DMARD, є малими.²⁵⁹

Відносно симптомів, якості життя, можливості досягти ремісії та сповільнити пошкодження суглобів, різні комбіновані терапії здаються кращими, ніж монотерапія.^{244,246–251,253–259,264}

Відносно інших результатів, таких як функціонування, ознак відмінності є мало.^{246–251,253–258,259}

За переносимістю між монотерапією та комбінованою терапією відмінностей немає.^{244,246–251,253,254,256–259,264}

Одне дослідження порівнювало пероральне та підшкірне застосування метотрексату, однак не виявило аніякої значної різниці між ними і не було включене до аналізу економіки охорони здоров'я.³⁰⁸

Окремі дослідження показують конвергенцію результатів із часом між групами дослідження.^{246,247,253,254}

Більшість досліджень показала подібне покращення при застосуванні різних видів монотерапії та комбінованої терапії, і наводило на думку, що тип і комбінація використаних препаратів були менш важливими, ніж швидкість та інтенсивність введення DMARD.^{244,246–251,253–259,264} Під інтенсивністю мається на увазі швидке збільшення терапевтичних доз DMARD.

7.1. 12 Від доказів до рекомендацій (раннє застосування та оптимальна послідовність DMARD)

ГРН відмітила, що існує вирішальний доказ на підтримку стратегії раннього застосування DMARD. Однак, ГРН враховувала, що всі випробування проводилися на пацієнтах із активним запальним ураженням суглобів, і на даний час немає доказу на підтримку підходу, який має бути застосований при легкому синовіті чи паліндромному артриті, при яких активність хвороби наростає та спадає в періоди наявності чи відсутності активності. Тому вирішили, що раннє застосування DMARD при РА потребує встановлення відношення зокрема до активного РА, а при лікуванні легкої хвороби його слід розглядати як експериментальну рекомендацію.

Ключовою сферою, яка повинна була бути узгодженою для моделювання економіки охорони здоров'я (див. розділ 2.8), була оцінка рентабельності різних стратегій із застосуванням DMARD у пацієнтів із раннім РА, у тому числі початкової терапії із застосуванням комбінацій засобів, що модифікують перебіг захворювання. Результати цього аналізу (див. Додаток С) продемонстрували явні переваги комбінованої стратегії у порівнянні з монотерапією та показали, що комбінації DMARD із поступовим зменшенням дози ймовірно є дуже рентабельними чи навіть економічними, і інші комбінації DMARD є ймовірно вельми рентабельними. ГРН вирішила, що за винятком особливих протипоказань, такий підхід повинен бути використаний в якості терапії першої лінії.

Існує доказ, що метотрексат є принаймі таким саме ефективним, як інші варіанти монотерапії із використанням DMARD, а в окремих дослідженнях і більше. За допомогою швидкого збільшення дози препарату можна досягти відмінної відповіді у більшості пацієнтів. NICE відносно ФНП-інгібіторів рекомендує, аби перед терапією інгібіторами ФНП- α - був випробуваний метотрексат.¹³⁰ ГРН також пам'ятала про появу доказу на підтримку того, що, якщо у пацієнта терапія метотрексатом була невдалою, малоімовірно, що він відповість на інші загальнозживані DMARD, і слід розглянути призначення терапії інгібіторами ФНП- α , якщо використання принаймі двох загальнозживаних DMARD (включно із метотрексатом) було невдалим. ГРН також усвідомлювала збільшення доказів того, що метотрексат, який вводиться підшкірно, може мати більшу біодоступність, ніж при введений пероральним шляхом, однак, не бачила достатнього доказу, аби зробити рекомендацію на даному етапі, особливо з огляду на те, що аналіз економіки охорони здоров'я був недоступний.

Беручи до уваги всі ці міркування, ГРН вирішила, що метотрексат повинен бути включений в якості терапії DMARD першої лінії, або як монотерапія, або як частина комбінованої терапії. Крім того, найбільш успішні та економічно вигідні режими із покроковим зниженням дози та комбінованої терапії всі у тій чи іншій формі (або перорально із поступовим зниженням дози, інтраартикулярно, внутрішньом'язово або шляхом комбінації цих варіантів) використовували глюкокортикоїди і, тому, здається, що глюкокортикоїди повинні бути особливо відмічені при комбінованих режимах. Хоча базовий аналіз визначив, що стратегія монотерапії плюс глюкокортикоїди є більш дорогою та менш ефективною, ніж монотерапія із використанням DMARD (по причині того, що різниця у витратах не покривалася значним збільшенням частоти відповіді за критеріями ACR; будь ласка, для отримання більшої інформації див. Додаток С), ГРН вирішила важливим відмітити, що як терапія із покроковим збільшенням дози, так і з покроковим зменшенням, всі включають до режиму глюкокортикоїди, отже, немає комбінованого режиму, який був би ефективний без глюкокортикоїдів у якій-небудь формі (пероральній, внутрішньом'язовій або інтраартикулярній). До того як дослідження продемонстрували, що комбіновані режими можуть бути ефективно використані за відсутності стероїдів, ГРН вирішила, що вони повинні бути включені до рекомендації.

Було вирішено, що не слід встановлювати нижню межу часу, який повинен пройти до початку застосування DMARD при ранньому РА; фактично така терапія повинна бути

розпочата якомога швидше. Хоча немає достатнього доказу на підтримку концепції верхньої межі часу, протягом якого повинна бути розпочата терапія із використанням DMARD аби досягти довготривалого впливу на наслідки захворювання «терапевтичне вікно», згадане у клінічному впровадженні), ГРН вирішила, що початок терапії із використанням DMARD у межах 3 місяців з моменту появи стійких симптомів спирається на докази і, тому повинен бути рекомендований в якості ідеального завдання.

У відповідності до цього початкового агресивного лікування хвороби було відмічено, що є необхідність намагатися знижувати дози препаратів, тільки-но буде досягнутий задовільний контроль захворювання та, що це, у свою чергу, може потребувати належного моніторингу (див. рекомендації в розділі 8.1). ГРН вирішила, що ідеальний рівень контролю хвороби прямує до ремісії, але це не завжди є досяжним у клінічній практиці. Тому, пацієнтом та спеціалістом шляхом обговорення повинна бути визначена позиція стосовно того, що вважати задовільною відповіддю.

Необхідність у ранньому початку терапії можуть також підтримати рекомендації відносно необхідності термінового звернення по допомогу до спеціаліста хворих із персистуючим ідіопатичним синовітом, навіть за відсутності результатів тестів, що відхиляються від норми та, особливо, якщо симптоми вже присутні більше 3 місяців (див. рекомендації у розділі 8.2).

Хоча метотрексат здається препаратом вибору для використання у комбінованій терапії у пацієнтів із симптомами раннього ревматоїдного артриту, було визнано, що можливі обставини (такі як супутні захворювання та протипоказання до метотрексату), за яких слід обрати інші препарати та, можливо, використати їх в якості монотерапії. Монотерапія із використанням інших DMARD та комбінована терапія яка виключає метотрексат, можуть працювати дуже успішно. Тому, було вирішено, що у тих випадках, коли комбінована терапія не показана, тип обраного препарату є менш важливим, ніж своєчасність початку DMARD терапії та швидке збільшення дози та її підтримання на рівні терапевтичної дози. ГРН вирішила, що слід дати рекомендацію, яка включає ці концепції.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R16 У хворих із вперше діагностованим активним РА, в якості терапії першої лінії якомога швидше, ідеально – в межах 3 місяців з моменту появи стійких симптомів, запропонуйте комбінацію DMARD (у тому числі метотрексату та принаймі ще одного іншого DMARD, плюс на короткий час глюкокортикоїди).

R17 У хворих із раннім РА, які отримують комбіновану терапію із використанням DMARD та у яких був досягнутий стійкий та задовільний рівень контролю захворювання, обережно спробуйте знизити дози препаратів до рівнів, які продовжують підтримувати контроль захворювання.

R18 У хворих із вперше діагностованим РА, для яких комбінована терапія із використанням DMARD не підходить (наприклад, при супутній патології чи під час вагітності, коли певні препарати протипоказані), розпочніть монотерапію із використанням DMARD, віддаючи перевагу швидкому збільшенню до клінічно ефективної дози, ніж вибору DMARD.

Будь ласка див. розділ 10 для отримання відповідних пов'язаних рекомендацій.

7.1. С Базисні та біологічні препарати: коли їх відмінати

7.1.14 Клінічне впровадження (припинення приймання DMARD)

Існують різні причини для відміни або зменшення дози засобів що модифікують перебіг захворювання. Приймання окремих препаратів може потребувати припинення перед тим як пацієнт або його партнер завагітніє (наприклад, метотрексат та лефлуномід) та під час вагітності та годування груддю. Приймання препарату може бути припинене чи знижена його доза внаслідок побічних ефектів або під час інтеркуррентного захворювання. Вони можуть бути відмінені внаслідок первинної чи вторинної втрати ефективності.

Наступні категорії пацієнтів ставлять запитання відносно найбільш підходящого підходу. Це пацієнти із РА з хронічним перебігом із мінімальною чи відсутньою активністю захворювання. Спостереження, що їхнє захворювання знаходиться під контролем може бути результатом його природного перебігу або приймання засобів що модифікують перебіг захворювання. Якщо підозрюється перше, належною клінічною практикою є спроба відмінити лікарський засіб. Якщо причиною є останнє – така спроба може призвести до підвищення активності захворювання. Крім того, є окремі дані які наводять на думку, що навіть у пацієнтів у ремісії, магнітно-резонансна томографія може продовжувати показувати активність хвороби та прогресування пошкодження, які можуть посилитися якщо відмінити засіб який модифікує перебіг захворювання. Однак, значущість цього спостереження на даний час невідома.

Було доведено, що РА з хронічним перебігом ніколи повністю не виліковується. Якщо дані говорять про те, що для більшості пацієнтів повна відміна засобів, які модифікують перебіг захворювання, не є доцільною, чи є який-небудь доказ на підтримку звичайного клінічного підходу, що полягає у досягненні найменшої дози препаратів, які здатні утримувати хворобу під контролем?

7.1.15 Клінічне методологічне впровадження (припинення приймання DMARD)

Ми шукали дослідження, які вивчали вплив припинення приймання чи титрування дози DMARD або біопрепаратів з урахуванням симптомів, пошкодження суглобу, функціонування та якості життя у пацієнтів із встановленим РА. Через нечисельність досліджень у цій області, всі типи досліджень були включені, як докази.

Десять досліджень²⁶⁵⁻²⁷⁴ були визнані як такі, що задовольняють критеріям. 10 досліджень що містили 7 РКД^{265-270,274} та 3 дослідження серії випадків.²⁷¹⁻²⁷³ Одне РКД^{265,274} було виключене у зв'язку із методологічними обмеженнями (не сліпе та не зроблений ПТТ-аналіз). Досліджень, які б оцінювали біопрепарати знайдено не було.

➤ РКД

6 включених РКД^{265,265-270} оцінювали пацієнтів із РА, які раніше вже лікувалися за допомогою DMARD і були рандомізовані або продовжувати лікування, або відмінити його (давалося плацебо) чи приймати знижену дозу DMARD. Після цього за пацієнтами велося спостереження протягом певного відрізка часу і потім були оцінені результати. РКД²⁶⁵ відрізнялися у відношенні наступного:

- Об'єм вибірки (діапазон: від N=10 до N=285)
- Сліпий метод (5 подвійних сліпих РКД²⁶⁵ і 1 одинарне сліпе РКД²⁶⁵)
- Тривалість випробування (діапазон: від 6 місяців до 2 років)
- Лікування (1 РКД²⁶⁵ лікування DMARD другої лінії проти плацебо, 1 РКД²⁶⁵ МТ, пеніциламін або препарати золота проти плацебо, 1 РКД²⁶⁵ МТ проти плацебо, 1 РКД²⁶⁵ золото внутрішньом'язово проти плацебо, 1 РКД²⁶⁵ азатиопрін

проти плацебо, 1 РКД²⁶⁵ D-пеніциламін в одній тій самій дозі проти D-пеніциламіна у титрованій дозі)

- Режим лікування – режим дозування та відміни/титрування

Хоча РКД²⁶⁵ були фактично якісними методологічно, є сенс відмітити, що більшість їх були маленькими дослідженнями (об'єм вибірки <40) та були одинарними чи подвійними сліпими дослідженнями і не здійснювався ІТТ-аналіз (5 РКД²⁶⁵). Одне випробування було класифіковано як 1++ оскільки було одночасно подвійним сліпим і мало ІТТ-аналіз. Різні режими дозування та титрування та різні популяції у дослідженнях могли також обмежувати пряме порівняння між дослідженнями.

➤ Серії випадків

3 серії випадків^{271–273} оцінювали ефекти титрування дози у пацієнтів, які вже отримують DMARD або глюкокортикоїди. Перша серія випадків (Fleischmann et al.)²⁷³ оцінювала пацієнтів, які вже приймають МТ, лікували їх за допомогою інфліксімаба та, якщо на 22-й тиждень спостерігалось клінічне покращення, доза МТ поступово зменшувалася та за пацієнтами здійснювався нагляд і результати оцінювались через рік. Друга серія випадків (Tishler et al.)²⁷² оцінювала пацієнтів, які вже приймають постійну дозу МТ, прийом МТ потім зменшувалось з одного разу/тиждень до одного разу/два тижні. Потім за пацієнтами велося спостереження та через 1-й рік оцінювались результати. Третя серія випадків (Bason et al.)²⁷¹ оцінювала пацієнтів, які вже приймають глюкокортикоїди (преднізолон) у постійній дозі. Доза кортикостероїдів поступово зменшувалася та за пацієнтами велося спостереження, а через 1-й рік оцінювались результати.

7.1.16 Визначення співвідношення витрати-ефективність (припинення приймання DMARD)

З цього питання не було знайдено документів.

7.1.17 Клінічні документальні докази (припинення приймання DMARD)

➤ РА з хронічним перебігом

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД (deSilva et al.) ²⁶⁶ Рівень 1+	Біль та ранкова скутість	16, 24 та 32 тижні	Продовження (всі p <0,05 16 тижнів: MD 0,6 та 31,5 24 тижні: MD 1,0 та 54,3 32 тижні: MD 0,7 ат 75,0)
1 РКД (Gotzsche et al.) ²⁶⁷ Рівень 1++	Набряклі суглоби; біль	6 місяців	Продовження (MD 2,2, p=0,03; p <0,002)
	Болісні суглоби		NS
1 РКД (Kremer et al.) ²⁶⁸ Рівень 1+	Болісні та набряклі суглоби	1 місяць	Продовження (MD -0,8 та 6,0, обидва p <0,05)
	Ранкова скутість та вечірня втомленість		NS
1 РКД (Ten Wolde et al.) ²⁶⁹ Рівень 1+	Біль у спокої, ранкова скутість та індекс Річі	1 рік	Продовження (MD 0,2 p=0,031, MD 27 p=0,005 та MD 1,9 p=0,000)
1 РКД (Van der Leeden et al.) ²⁷⁰ Рівень 1+	Індекс Річі та число набряклих суглобів	Протягом 3 років	Ранній (значення не надані, p <0,05)

- 1 дослідження серії випадків²⁷² виявило, що коли у пацієнтів із клінічною ремісією частота приймання МТ знижувалася, погіршення у ранковій скутості та суглобовому індексі Рітчі не було. **Рівень 3**
- 1 дослідження серії випадків²⁷³ виявило, що у пацієнтів, у яких інфліксімаб додавали до наявного лікування МТ, і які показали $\geq 40\%$ клінічне покращення артриту, потім доза МТ поступово зменшувалася, спостерігалось значне покращення порівняно з вихідним рівнем за показниками болісних та набряклих суглобів (середнє покращення 73%, $p < 0,001$). **Рівень 3**

Таблиця 7.28 Функціонування (припинення проти продовження лікування)

Дослідження (Всі рівні 1+)	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД (Kremer et al.) ²⁶⁸	Сила стиснення	1 місяць	NS
1 РКД (Ten Wolde et al.) ²⁶⁹	Сила стиснення (права та ліва рука); Оцінка за HAQ	1 рік	Продовження (MD -5,2 та -5,0 $p < 0,05$; MD 0,14 $p = 0,014$)

- 1 серія випадків²⁷² виявила, що коли у пацієнтів із клінічною ремісією частота приймання МТ була зменшена, у силі схоплювання погіршення не було. **Рівень 3**
- 1 серія випадків²⁷³ виявила, що у пацієнтів, яким до їхнього наявного лікування МТ додавали інфліксімаб, і які одночасно мали $\geq 40\%$ клінічне покращення артриту, коли дозу МТ поступово зменшували, спостерігалось значне покращення оцінки за HAQ порівняно з вихідним рівнем (середнє покращення 40%, $p < 0,001$). **Рівень 3**

Пошкодження суглобу (припинення у порівнянні з продовженням лікування)

- 1 РКД²⁷⁰ виявило, що за рентгенологічною оцінкою між групою яка припиняла лікування за допомогою золота та групою яка його продовжувала, відмінність була не значимою. **Рівень 1+**

Таблиця 7.29 Загальна оцінка (припинення у порівнянні з продовженням лікування)

Дослідження	Результати	Наступне спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД (deSilva et al.) ²⁶⁶ Рівень 1+	Загальна оцінка пацієнтом та лікарем відповіді на терапію	32 тижні	Продовження (7% проти 67%)
1 РКД (Gotzsche et al.) ²⁶⁷ Рівень 1++	Сприйняття пацієнтом самопочуття	6 місяців	Продовження ($p = 0,002$)
	Оцінка пацієнтом числа болісних суглобів	6 місяців	NS
1 РКД (Kremer et al.) ²⁶⁸ Рівень 1+	Загальна оцінка лікарем та пацієнтом болю та активності захворювання	1 місяць	Продовження (MD 1,1 та 1,0; 0,9 та 0,4, всі $p < 0,05$)

- 1 серія випадків²⁷² виявила, що коли у пацієнтів із клінічною ремісією частота приймання МТ була знижена, в загальній оцінці лікарем та пацієнтом болю та активності захворювання погіршення не було. **Рівень 3**

Таблиця 7.30 Ремісія (припинення проти продовження лікування)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД (Ahern et al.) ²⁶⁵	Підтримання ремісії	12 місяців	Продовження (89% проти 21%)

Рівень 1+			
1 РКД (Gotzsche et al.) ²⁶⁷ Рівень 1++	Кількість пацієнтів, які не відповіли на лікування	6 місяців	Продовження 60% проти 15,8%, p=0.000001)
1 РКД (Kremer et al.) ²⁶⁸ Рівень 1+	Число пацієнтів із значним загостренням	1 місяць	Продовження (20% проти 100%)

- 1 серія випадків²⁷¹ виявила, що у 26% пацієнтів, які довготривало приймали глюкокортикоїди і досягли ремісії артриту, припинення лікування кортикостероїдами було успішним (без повторної активації артриту), однак 61% пацієнтів мали відновити лікування глюкокортикоїдами внаслідок повернення активного артриту. **Рівень 3**
- 1 серія випадків²⁷² виявила, що у 87% пацієнтів, які отримували лікування МТ і досягли ремісії артриту, зменшення частоти приймання було успішним (артрит не прогресував), однак 13% мали загострення артриту. **Рівень 3**

Таблиця 7.31 Біохімічні маркери (припинення проти продовження лікування)

Дослідження (Всі рівні 1+)	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
3 РКД (deSilva, Kremer та Van der Leeden) ^{266,268,270}	ШОЕ	32 тижні (deSilva)	NS
		1 місяць (Kremer)	
		Протягом 3 років (Van der Leeden)	
1 РКД (Ahern et al.) ²⁶⁵	Середній рівень СРБ	1 місяць і 3 місяці після клінічного рецидиву	Продовження (значення не представлені, p < 0,05)
1 РКД (Ten Wolde et al.) ²⁶⁹	СРБ та ШОЕ	1 рік	Продовження (MD 2 p=0,008 та MD 5 p=0,000)

- 1 серія випадків²⁷² виявила, що коли у пацієнтів із клінічною ремісією частота приймання МТ була знижена, погіршення у рівнях ШОЕ чи СРБ не було. **Рівень 3**
- 1 серія випадків²⁷³ виявила, що у пацієнтів, яким до їхнього наявного лікування МТ додавали інфліксимаб, і які показували $\geq 40\%$ клінічне покращення артриту, при поступовому зменшенні дози МТ спостерігалось значне покращення за рівнями ШОЕ та СРБ (середнє покращення 23% та 50%, обидва $p \leq 0,001$). **Рівень 3**

Таблиця 7.32 Небажані явища (НЯ) (припинення проти продовження лікування)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД (Gotzsche et al.) ²⁶⁷ Рівень 1++	Важкість побічних ефектів, про які повідомлялося	6 місяців	NS
1 РКД (Ten Wolde et al.) ²⁶⁹ Рівень 1+	Побічні ефекти	1 рік	Подібні (34% проти 37%)

- 1 серія випадків²⁷³ виявила, що у пацієнтів, яким до лікування МТ додавали інфліксимаб, і у яких було $\geq 40\%$ клінічного покращення артриту, при поступовому зниженні дози МТ, частота виникнення НП склала 80%. Специфічні НП не спостерігались, але включали інфекцію та реакції на інфузію. **Рівень 3**

Таблиця 7.33 Припинення приймання (припинення проти продовження лікування)

Дослідження	Результати	Спостереження	Результат – краще
-------------	------------	---------------	-------------------

(Всі рівні 1+)			лікування
1 РКД (deSilva et al.) ²⁶⁶	Загальне число припинень; Відміна внаслідок клінічного погіршення	32 тижні	Продовження (21% проти 39%; 0% проти 33%)
1 РКД (Kremer et al.) ²⁶⁸	Число припинень (обидва N=0)	1 місяць	NS
1 РКД Leeden et al.) ²⁷⁰	Число припинень	Протягом 3 років	Подібні (N=5 та N=4)

Вплив повторного призначення відмінених DMARD

- 1 РКД²⁶⁵ виявило, що коли D-пеніциламін був повторно призначений у попередній дозі пацієнтам, які зазнали загострення після зменшення дози препарату, 87% протягом 4 місяців знову досягли клінічної ремісії. Інші 13% досягли ремісії після призначення більш високої дози. **Рівень 1+**
- 1 РКД²⁶⁸ виявило, що коли МТ знову призначався пацієнтам, які зазнали загострення після відміни препарату, всі пацієнти знову досягли покращення у показниках болю, ранкової скутості та оцінці пацієнтом загальної активності захворювання. **Рівень 1+**
- 1 серія випадків²⁷² виявила, що коли МТ призначався повторно зі звичайною частотою пацієнтам, які зазнали загострення після зниження частоти прийому препарату, всі пацієнти досягали контролю активності захворювання. **Рівень 3**

7.1.18 Узагальнені результати відносно документальних доказів (припинення приймання DMARD)

- Дослідження використовували різні методи відміни різних DMARD. В окремих дослідженнях пацієнти мали успішний контроль захворювання до відміни активного DMARD,^{265,266,269,271,272} а в інших – мали безперервне активне захворювання.^{267,268,270,273}
- В окремих випробуваннях доза активного DMARD поступово зменшувалася,^{271–273} але у більшості – різко замінювалася на плацебо.^{265–270}
- Який метод не був би використаний, більшість досліджень показала, що пацієнти, які приймають плацебо чи менші дози DMARD симптоматично, функціонально та за якістю життя не почувуються так само добре.^{265–269,271} Відносно будь-якого впливу на пошкодження суглобів існує недостатня кількість даних.
- Одне дослідження, в якому доза метотрексату могла бути успішно знижена, проводилося у пацієнтів, які добре відповідали на інфліксімаб.²⁷³ Одне дослідження також підтвердило, що повернення пацієнта на вихідну дозу препарату може приводити до відновлення покращення захворювання.²⁶⁵

7.1.19 Від доказів до рекомендацій (припинення приймання DMARD)

На основі доступних даних, ГРН вирішила, що при зниженні дози засобів, які модифікують перебіг захворювання, було б доцільно дати пораду, що це слід завжди робити із обережністю та, що слід визначити заходи для негайної повторної оцінки аби при перших ознаках загострення швидко повернутися до дози препаратів, яка контролює захворювання. Навчання пацієнтів, коли та як відшукати швидкий доступ до лікаря та отримати допомогу у випадку загострення захворювання з метою досягнення контролю захворювання вказано у рекомендації R36. Тим не менше, ГРН вирішила, для таких особливих пацієнтів, у яких було прийняте рішення знизити дозу (чи припинити приймання) засобу що модифікує перебіг захворювання, показана додаткова рекомендація щодо доступності невідкладного огляду (наприклад, шляхом швидкого доступу до призначеного члену MDT, див. розділ 6.1).

Було також вирішено екстраполювати на основі доступного доказу більш загальну рекомендацію, згідно якої при додаванні до режиму лікування додаткових препаратів

завжди повинна бути вивчена можливість спробувати знизити дозу чи відмінити теперішній препарат.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R19** У хворих із вперше діагностованим РА, для яких комбінована терапія із використанням DMARD не підходить (наприклад, при супутній патології чи під час вагітності, коли певні препарати протипоказані), розпочніть монотерапію із використанням DMARD, віддаючи перевагу швидкому збільшенню до клінічно ефективної дози, ніж вибору DMARD.
- R20** При введенні нових препаратів для покращення контролю захворювання у режим лікування осіб із встановленим РА, розгляньте зниження дози чи припинення приймання вже призначених ревматологічних препаратів тільки-но хвороба стане контрольованою.
- R21** У будь-яких осіб із встановленим ревматоїдним артритом, у яких дози засобів, які модифікують перебіг захворювання, чи біопрепаратів зменшені чи приймання припинене, повинні бути встановлені заходи для швидкої перевірки.

7.2 Глюкокортикоїди

7.2.1 Клінічне впровадження

- Глюкокортикоїди при РА з недавнім початком та встановленому РА

Глюкокортикоїди використовувалися при лікуванні РА протягом більше ніж 50 років. Після першого введення, ентузіазм відносно ефективності цих препаратів зменшився у зв'язку із важкими побічними ефектами великих доз, які були використані. Лікарі та пацієнти продовжують звертатися до цих препаратів з обережністю. Однак, окремі аспекти використання стероїдів є стандартною клінічною практикою:

- Інтраартикулярні ін'єкції мають обмежену доказову базу, але їхні користувачі та одержувачі можуть підтвердити, що вони є виключно практичними при загостренні в одному чи більше суглобах.
- При поліартикулярних загостреннях або при першому прояві захворювання, внутрішньом'язовий/інтраартикулярний чи короткий пероральний курс стероїдів, може зменшити симптоми хвороби у той час коли очікується ефект інших повільно діючих препаратів.
- При важких позасуглобових проявах, внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів може зберегти критичні органи (наприклад, очі при склериті) або, навіть, в окремих випадках, ускладнень які загрожують життю (наприклад, важкому серозиті чи васкуліті), хоча вони повинні використовуватися з імуносупресорами, такими як циклофосфамід.

Питаннями, поставленими ГРН були:

- Чи повинні пацієнти із раннім РА лікуватися за допомогою будь-якої форми стероїдів (перорально чи внутрішньом'язово)?
- Чи переважає користь стероїдів недоліки?
- Чи мають глюкокортикоїди довготривалий вплив на симптоми, функціонування суглобів та якість життя?
- Чи слід класифікувати глюкокортикоїди як засоби які модифікують перебіг захворювання?

7.2.2 Клінічне методологічне впровадження

Ми шукали дослідження, які вивчали ефективність та безпечність кортикостероїдів щодо симптомів, пошкодження суглобу, функціонування та якості життя у пацієнтів із раннім чи пізнім РА. В зв'язку із великим об'ємом матеріалів були відібрані лише РКД із об'ємом вибірки $N > 50$ та які порівнювали монотерапію глюкокортикоїдами із плацебо чи комбінації глюкокортикоїдів та DMARD із терапією DMARD. Аби зробити спробу відокремити вплив стероїдів у чистому вигляді були включені лише дослідження, які порівнювали глюкокортикоїди із плацебо чи глюкокортикоїди плюс DMARD із DMARD. Однак, слід відмітити, що глюкокортикоїди із плацебо за відсутності інших DMARD порівнювало одне дослідження,^{282,283} а інші дослідження порівнювали глюкокортикоїди плюс DMARD із терапією лише DMARD. В окремих із цих досліджень DMARD були встановлені протоколом, а в інших супутні DMARD залишалися на вибір лікаря. Критерії включення активності захворювання варіювали в залежності від дослідження. Окремі дослідження включали пацієнтів із тривалістю РА до 1 року, а інші – до 2 років. Тому, у зв'язку із цими відмінностями, об'єднані результати потребують обережної обробки.

Аби бути включеним у дослідження встановленого захворювання, пацієнти повинні були мати активне захворювання, але в різних випробуваннях це мало різні визначення. Було відмічено, що одне випробування²⁷⁵ використовувало в обох групах пеніциламін, а інше²⁷⁶ використовувало ін'єкції золота. Жоден із цих DMARD на даний час не є дуже популярним по причині токсичності. Немає достатньо доказів для більш популярних DMARD, таких як метотрексат або сульфазалазин. Матеріали які оцінювали глюкокортикоїди, що були опубліковані у 1950-ті роки, не були включені в оцінку, оскільки пошук по базі даних здійснювався лише починаючи із публікацій з 1966 року та пізніше.

➤ Ранній РА

Шість РКД^{277–284} були визнані як такі, що задовольняють критеріям. Два із цих РКД (1 РКД^{282,283}, 1 РКД^{279,280}) були опубліковані у вигляді двох окремих документів, в яких повідомлялися різні результати і, тому, кожне випробування могло бути підраховано лише один раз, однак, тут представлені та включені до списку літератури результати з обох документів. Методичні обмеження РКД полягали у наступному: ті, що були класифіковані як 1+, були або подвійними сліпими та не мали ІТТ-аналізу (2 РКД), або були не сліпими та мали ІТТ-аналіз (1 РКД). Випробування класифіковане як 1++ було сліпим і ІТТ-аналіз був здійснений.

Всі шість випробувань були паралельно-груповими дослідженнями, в яких використовувався пероральний кортикостероїд преднізолон, але вони відрізнялися відносно наступного:

- Об'єм вибірки (діапазон: від $N=81$ до $N=259$)
- Сліпий метод (5 подвійних сліпих РКД, 1 не сліпе РКД)
- Тривалість випробування (5 РКД 2 роки, 1 РКД 12 тижнів; наступне спостереження у діапазоні від безпосередньо після лікування до 1 року після лікування)
- Лікування (1 РКД глюкокортикоїд проти плацебо, 5 РКД глюкокортикоїд + DMARD проти DMARD)
- Режим лікування – доза.

➤ РА з хронічним перебігом

П'ять РКД^{275,276,285–287} були визнані як такі, що задовольняють критеріям. Методичні обмеження РКД полягали у наступному: ті, що були класифіковані як 1+, були або подвійними сліпими та не мали ІТТ-аналізу (2 РКД), не сліпими та мали ІТТ-аналіз (1

РКД) або одинарними сліпими та мали ІТТ-аналіз, але мали високу частоту виключень (1 РКД). Випробування класифіковане як 1++ було сліпим і ІТТ-аналіз був здійснений.

Всі п'ять випробувань були паралельно-груповими дослідженнями, в яких використовувався кортикостероїд, але вони дуже різнилися за дизайном і мали різні критерії включення. Випробування відрізнялися відносно наступного:

- Об'єм вибірки (діапазон: від N=59 до N=137)
- Сліпий метод (3 подвійних сліпих РКД, 1 одинарне сліпе РКД, 1 не сліпе РКД)
- Тривалість випробування (діапазон: від одного введення до 1 року; наступне спостереження у діапазоні від безпосередньо після лікування до 7 місяців після лікування)
- Лікування (1 РКД глюкокортикоїд проти плацебо, 3 РКД глюкокортикоїд + DMARD проти DMARD)
- Використаний кортикостероїд (2 РКД – метилпреднізолон, 1 РКД – преднізолон, 1 РКД – депо-медрол, 1 РКД – римексолон)
- Шлях введення кортикостероїду (2 РКД – внутрішньом'язово, 1 РКД – інтраартикулярно, 1 РКД – внутрішньовенно, 1 РКД – перорально)
- Режим лікування – доза.

7.2.3 Економіка охорони здоров'я: методологічне впровадження

Було знайдено та оцінено два дослідження. Дослідження Вае et al.²⁸⁸ виконувалося у Сполучених Штатах і є аналізом вартості – користі низьких доз глюкокортикоїдів у порівнянні з інгібіторами ЦОГ-2 та неселективними НППЗ. Дослідження Verhoeven et al.²⁴¹ виконувалося у Голландії та є аналізом вартості – користі введення преднізолону з поступовим зменшенням дози, сульфазалазину та метотрексату у порівнянні з сульфазалазином.

7.2.4 Клінічні документальні докази

➤ Ранній РА

Симптоми та якість життя

- Три РКД (1 РКД ^{279,280} **Рівень 1+**,²⁸¹ 1 РКД²⁷⁷ **Рівень 1++**) показали відсутність покращення за показником болю у 1-й або 2-й рік при використанні преднізолону перорально (та у 3-й рік для випробування Hickling та Kirwan^{279,280} **Рівень 1+**).
- Одне РКД²⁸¹ показало стійке зменшення активності захворювання (DAS28) на 6-й, 12-й та 24-й місяці у групі преднізолону та більшу долю пацієнтів у ремісії за DAS28 наприкінці 2 року, але не наприкінці 1 року. **Рівень 1+**
- Три РКД (1 РКД ^{279,280} **Рівень 1+**; 1 РКД^{282,283} **Рівень 1++**; 1 РКД²⁸⁴ **Рівень 1+**) продемонстрували, що клінічні та лабораторні показники запалення суглобів, за винятком болісності суглобів, у дослідженні Van Everidgen^{282,283} не мали покращення у 1-й або 2-й рік. При цьому, дослідження Wassenberg²⁸⁴ показало відсутність загального покращення у пацієнтів чи значних змін у показниках якості життя.
- Три РКД були спрямовані на вивчення небажаних явищ та припинення приймання протягом 2-річного періоду (1 РКД ²⁸⁴ **Рівень 1+**; 1 РКД ²⁷⁷ **Рівень 1++**; 1 РКД ²⁸¹ **Рівень 1++**) та виявили подібні результати для преднізолону у порівнянні з плацебо, хоча Carpell²⁷⁷ виявив більше випадків відміни препарату внаслідок небажаних явищ у групі стероїдів, а Wassenberg²⁸⁴ більше випадків відміни внаслідок неефективності препарату у стероїдній групі.
- Два РКД (1 РКД ^{282,283} **Рівень 1++**; 1 РКД ²⁸¹ **Рівень 1+**) показали, що у групах преднізолону доза супутнього медикаменту могла бути знижена. Пацієнти у дослідженні Van Everidgen^{282,283} та Svensson²⁸¹ у групах преднізолону були здатні

зменшувати кількість інтраартикулярних стероїдів, а у випробуванні Svensson були здатні зменшувати кількість НППЗ.

Пошкодження суглобів

- Чотири РКД (1 РКД 279,280 Рівень 1+; 1 РКД 281 Рівень 1+; 1 РКД282,283 Рівень 1++; 1 РКД284 Рівень 1+) показали знижене пошкодження при рентгенологічній оцінці (доля ерозій, прогресування пошкодження на рентгенограмі) у групі яка приймала преднізолон перорально у порівнянні з плацебо протягом 2 років. Однак, лише у випробуваннях Wassenberg284 та Svensson281 це явне розходження було у 1-й рік. За показником звуження суглобової щілини у групах преднізолону досліджень Wassenberg284 та Svensson,281 покращення не було, але інші компоненти інтегральних індексів пошкодження покращувалися. У Kirwan279,280 відмінність за показником ерозії у руці при рентгенівському дослідженні залишалася значною через 3 роки (через 1 рік після припинення приймання стероїдів), але показник прогресування пошкодження при рентгенівському дослідженні не відрізнявся.
- Одне РКД 277 показало відсутність покращення у показнику пошкодження виявленому рентенологічно у групі преднізолону через 1 чи 2 роки. Рівень 1++

Функціонування

- Три РКД (1 РКД 282,283 Рівень 1++; 1 РКД277 Рівень 1++; 1 РКД 284 Рівень 1+) показали, що функціональні показники у групі преднізолону у 1-й та 2-й рік не відрізнялися. Van Everidgen282,283 показав покращення показника сили стискання у 1-й рік при застосуванні преднізолону, але ця відмінність була втрачена у 2-й рік.
- Одне РКД 279,280 показало відсутність функціонального покращення за НАQ для буденозиду (3 мг або 9 мг) на 3-й місяць у порівнянні з плацебо. Преднізолон (7,5 мг) показав покращення за НАQ на 3-й місяць, але воно не зберігалось у 1-й чи 2-й рік. Рівень 1+
- Одне РКД 281 показало значне покращення у групі преднізолону за НАQ та індексом SOFI (Signals of Functional Impairment – ознаки функціонального порушення) на 6-й, 12-й та 24-й місяць. Рівень 1+

➤ РА з хронічним перебігом

Симптоми та якість життя

- Одне РКД 285 порівнювало депо-медрол раз на місяць із плацебо на додаток до звичайного DMARD і виявило зниження DAS та зменшення набрякання суглобів на 6-й місяць, однак, загальні оцінки пацієнтом та лікарем не відрізнялися. Більшість пацієнтів припиняли приймання плацебо через недостатню ефективність. Симптоматична користь у 1-й чи 2-й рік не зберігалася. Зменшення ШОЕ не відбувалося. Хоча група глюкокортикоїдів мала більше небажаних явищ, більше припинень лікування із цієї причини не було. Рівень 1++
- Одне РКД276 оцінювало вплив метилпреднізолон внутрішньом'язово на 0-й, 4-й та 8-й тиждень від початку внутрішньом'язового введення золота у порівнянні з плацебо. Показники болю та рахунок суглобів покращувалися на 12-й тиждень (4 тижні після останньої ін'єкції), але не на 24-й тиждень. Суглобовий рахунок покращувався на 12-й тиждень, але не на 24-й. Показник ШОЕ у групі глюкокортикоїдів знижувався на 4-й тиждень, але пізніше не зберігався. Індекс активності захворювання покращувався до 12-го тижня, але не до 24-го. Ін'єкції добре переносилися при відсутності більшої кількості відміни препарату у глюкокортикоїдній групі. Рівень 1+
- Одне РКД 275 оцінювало різні дози перорального преднізолону, який давався у режимі зменшення дози починаючи із 30 мг і до дози між 2,5 мг і 15 мг (визначалася пацієнтом) для контролю захворювання. Хоча більше число пацієнтів на 3-й місяць

мало більше ніж 20% та 50% клінічне покращення, цей показник не зберігався на 6-й або 12-й місяці. Покращення у показниках ШОЕ або СРБ не відбувалося. Рівень 1+

- Одне РКД 278 порівнювало 6 внутрішньовенних ін'єкцій метилпреднізолону (15 мг/кг) протягом 20 тижнів із плацебо та виявило відсутність відмінностей за різними симптомами через 20 тижнів або через 1 рік (7 місяців після останньої ін'єкції). Рівень 1+
- Одне РКД286 виявило, що показники кількості болісних та набряклих суглобів значно покращувалися на 4-й тиждень при використанні будезоніда перорально (3 мг та 9 мг) та перорального преднізолону (7,5 мг) після додавання до звичайного лікування у порівнянні з плацебо та звичайним лікуванням (всі $p < 0,05$). На 12-й тиждень, поряд з іншими показниками активності захворювання та якості життя (загальні оцінки пацієнтом та лікарем, ACR20, SF-36 фізичного та психічного стану), це зберігалось лише для будезоніду (9 мг) та преднізолону (7,5) мг ($p < 0,05$). Показники болю та ранкової скутості на 12-й тиждень при використанні будезоніду (3 мг та 9 мг) не покращувалися. При використанні преднізолону у дозі 7,5 мг показник болю зменшувався на 12-й тиждень ($p < 0.001$), але ранкова скутість – ні. Показники СРБ та ШОЕ знижувалися лише на 12-й тиждень при використанні преднізолону (обидва $p < 0,001$). У той же час, число пацієнтів із небажаними явищами було подібним із плацебо, всі три стероїдні групи мали більше число небажаних явищ, ніж група плацебо, але без більшого числа припинень лікування. Рівень 1++
- Одне РКД 287 перевіряло вплив інтраартикулярного введення різних доз римексолону у коліна хворих на РА, і для більш високих доз була виявлена симптоматична користь у порівнянні з плацебо аж до 84-го дня. Ін'єкція добре переносилася. Рівень 1+

Пошкодження суглобів

- Одне РКД 285 порівнювало депо-медрол щомісячно із плацебо додатково до звичайного DMARD, та виявило знижений показник пошкодження (за рентгенограмою) на 2-й рік у групі стероїдів (аналіз використовував % зміни відносно вихідного рівня внаслідок вихідних відмінностей – однак, коли аналіз здійснювався за зміною у фактичних кількісних показниках, між групами значних відмінностей не було). Рівень 1+
- Одне РКД 276 перевіряло метилпреднізолон внутрішньом'язово на 0-й, 4-й та 8-й тижні після початку внутрішньом'язового введення золота у порівнянні з плацебо, і виявило відсутність відмінностей між групами на 24-й тиждень за показником пошкодження (на основі рентгенограми). Рівень 1+
- Одне РКД 275 перевіряло різні дози перорального преднізолону, який давався у режимі зменшення дози починаючи із 30 мг і до дози між 2,5 мг і 15 мг (визначалася пацієнтом) для контролю захворювання. Стероїдна група показала менше пошкодження суглобів (оцінка дельта Ларсен – delta Larsen score) у 1-й рік, але однакове число пацієнтів із пошкодження суглобів та прогресуванням ерозії. **Рівень 1+**

Функціонування

- Одне РКД 287 оцінювало вплив різних доз римексолону інтраартикулярно у коліна у хворих на РА і для більш високих доз виявило стійкі функціональні переваги (здатність ходити пішки, амплітуда рухів) у порівнянні з плацебо аж до 84 днів. Рівень 1+
- Одне РКД 285 порівнювало депо-медрол щомісячно із плацебо додатково до звичайного DMARD та виявило покращення за HAQ на 6-й місяць, яке, однак, не зберігалось через 1 чи 2 роки. Рівень 1++
- Одне РКД276 оцінювало вплив метилпреднізолону внутрішньом'язово на 0-й, 4-й та 8-й тижні після початку внутрішньом'язового введення золота у порівнянні з плацебо. Виявлено покращення HAQ у глюкокортикоїдній групі на 4-й та 12-й тижні, але не на

8-й та 24-й тижні. На жодній стадії в стероїдній групі не було покращення показника сили стискання. Рівень 1+

- Одне РКД 275 оцінювало вплив різних доз перорального преднізолону, який давався у режимі зменшення дози починаючи із 30 мг і до дози між 2,5 мг і 15 мг (визначалася пацієнтом). У 1-й рік у глюкокортикоїдній групі мало місце значне покращення НАQ та сили стискання. Рівень 1+

7.2.5 Економічний аналіз охорони здоров'я: документальні докази

Вае et al.²⁸⁸ зробив висновок, що глюкокортикоїди є дешевшими та більш ефективними, ніж НППЗ при довготривалому лікуванні пацієнтів із РА, але відмінності між двома групами препаратів як за вартістю, так і за результатами заходів з охорони здоров'я є відносно малими. Дослідження виконувалося у Сполучених Штатах, тому використані ресурси та супутні витрати можуть дуже відрізнятися у Великобританії. У дослідженні Verhoeven et al.,²⁴¹ аналіз виявив, що комбіноване лікування преднізолоном, метотрексатом та сульфазалазіном із поступовим зниженням дози, буде більш ефективним, ніж тільки сульфазалазіном за такої ж чи меншої вартості. Група комбінованого лікування мала менші витрати на непроTOCOLьні медикаменти та стаціонарне лікування та менші витрати поза системою охорони здоров'я, що компенсує більш високу вартість протокольних медикаментів і моніторингу.

7.2.6 Узагальнені результати відносно документальних доказів

➤ Ранній РА

- При ранньому РА режим використання низької дози перорального стероїду сприяє покращенню симптоматики та якості життя аж до 3-го місяця,²⁸⁶ але це зазвичай не зберігається через рік або пізніше.^{277,280–284}
- Не існує переконливого доказу функціонального покращення при застосуванні глюкокортикоїдів.^{277,280,282–284}
- Низька доза стероїдів зазвичай добре переноситься,^{277,281,284} та може дещо зменшувати потребу у супутньому лікуванні.^{281–283}
- Більшість випробувань наводить на думку, що глюкокортикоїди модифікують перебіг захворювання, уповільнюючи радіологічне пошкодження через 2 роки.^{280–284}

➤ РА з хронічним перебігом

- Ін'єкції стероїду у колінний суглоб дають стійку користь з точки зору симптоматики та функціонування (хоча вказаний стероїд не використовується у Великобританії).²⁸⁷
- Внутрішньом'язовий, внутрішньовенний та пероральний шляхи введення стероїдів найбільш цінні у найближчі строки, не призводять до стійкої симптоматичної користі.^{275,276,278,285}
- Використовуючи пероральні глюкокортикоїди у різних дозах для контролю симптомів можна покращити функціонування протягом 1 року.²⁷⁵
- Доказ того, що використання стероїдів при встановленому РА може модифікувати перебіг захворювання є суперечливим, окремі випробування, імовірно із недостатньою потужністю, показали відсутність значного ефекту. Ця доказова база не є настільки сильною, як доказова база відносно РА з нещодавнім початком.^{275,276,285}

➤ Характерні ознаки як раннього, так і пізнього РА.

- Глюкокортикоїди зазвичай дають лише короткотривалу симптоматичну та функціональну користь та користь відносно якості життя.

- Більшість випробувань мають ознаки того, що глюкокортикоїди є засобами які модифікують перебіг захворювання.

7.2.7 Від доказів до рекомендацій

➤ Ранній РА

ГРН відмітила, що між доступними даними та тим, що насправді відбувається у клінічній практиці, існує значна невідповідність. Наприклад, як при початковому прояві захворювання, так і протягом загострень, глюкокортикоїди (пероральні, внутрішньом'язові та інтраартикулярні) часто використовуються для досягнення симптоматичної користі та контролю захворювання поки очікується ефект повільно діючих DMARD, незважаючи на недостатність доказів на підтримку цього. Клінічна ефективність цього підходу є настільки традиційною, що є сумнівним, що майбутні рандомізовані контрольовані клінічні випробування будуть коли-небудь проведені, і ГРН вважає, що він використання глюкокортикоїдів повинно бути рекомендоване як у пацієнтів із вперше діагностованим ревматоїдним артритом, які ще не приймали глюкокортикоїдів та DMARD (див. рекомендацію R22), так і для лікування загострення раннього чи пізнього РА.

➤ РА з хронічним перебігом

ГРН відмітила, що доказ для використання глюкокортикоїдів при пізньому РА є недостатнім, обмеженої якості та, що у двох випробуваннях як препарати порівняння були використані більш старі препарати – пеніциламін та золото. Була необхідність встановити показники комбінування стероїдів з такими препаратами як метотрексат при встановленому захворюванні, для якого існує набагато менше доказів про модифікацію перебігу захворювання стероїдами, ніж при ранньому РА.

Хоча стійкою рисою як для раннього, так і для пізнього РА є те, що симптоматична користь, яку надають глюкокортикоїди є зазвичай лише короткотривалою, ГРН відмітила, що у стандартній клінічній практиці, є, однак, окремі пацієнти які, ймовірно, залежать від довготривалості прийому низької дози стероїдів, оскільки припинення їх приймання призводить до загострення активності захворювання. Таке використання стероїдів у цій окремій групі пацієнтів, імовірно, слід прийняти, навіть, якщо ситуація не є ідеальною, хоча завжди слід робити спроби замінити глюкокортикоїди на інші засоби, які модифікують перебіг захворювання, та продовжувати глюкокортикоїди у найменшій дозі, яка контролює симптоми. Також здавалося важливим підкреслити можливі специфічні серйозні ускладнення, пов'язані із довготривалою терапією глюкокортикоїдами.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R22** Розгляньте пропозицію короткотривалого лікування глюкокортикоїдами (пероральними, внутрішньом'язовими чи інтраартикулярними) для швидкого покращення симптомів у хворих із вперше діагностованим РА, якщо вони ще не приймають глюкокортикоїди в якості частини комбінованої терапії DMARD.
- R23** Запропонуйте короткотривале лікування глюкокортикоїдами для врегулювання загострень у хворих із раннім чи пізнім РА для швидкого зменшення запалення.
- R24** У хворих із пізнім РА продовжуйте лікування за допомогою глюкокортикоїдів лише, якщо:

- ускладнення, викликані довготривалою терапією глюкокортикоїдами, були повністю обговорені та
- були запропоновані всі інші варіанти лікування (включно із біопрепаратами).

7.3 Біологічні препарати

7.3А Біопрепарати та стандартні DMARD у пацієнтів із встановленим РА у випадку постійної активності захворювання

7.3.1 Клінічне впровадження

Хоча терапія біопрепаратами мала величезний вплив на лікування РА, дуже необхідно мати загальноновживані DMARD. Крім того, біопрепарати є значно дорожчими, ніж звичайні DMARD. Тому, доцільно дослідити порівняльну ефективність цього нового лікування та визначити, яку додаткову цінність вони додають до лікування РА у порівнянні з дешевшими та більш загальноновизнаними препаратами. Окремі біологічні препарати вже мають завершену оцінку методології NICE, наприклад, ритуксімаб¹⁰ та інгібітори ФНП- α – адалімумаб, еатнерцепт та інфліксімаб.¹³⁰ Нещодавно був оцінений абатацепт і був визнаний у NHS нерентабельним при використанні.¹¹ Інші біологічні препарати, такі як цертолізумаб пегол вже розпочав процес оцінки методології.

7.3.2 Клінічне методологічне впровадження

Ми шукали дослідження, які вивчали ефективність та безпечність біологічних препаратів у порівнянні із DMARD (окремо чи у комбінації) щодо симптомів, пошкодження суглобів, функціонування та якості життя у пацієнтів із встановленим РА. В зв'язку із великим об'ємом матеріалів, були обрані лише РКД, які мали об'єм вибірки $N \geq 100$ та були британською цільовою групою.

Два МА,^{289,290} 10 РКД^{291–304} та одне розширене дослідження³⁰⁵ із 2 РКД були визнані такими, що задовольняють критеріям. Одне РКД (випробування TEMPO) було опубліковане у вигляді п'яти окремих статей^{292,293,300,303,304} у яких повідомлялося про різні результати та час спостереження, тому випробування було підраховано лише одного разу, однак результати з усіх статей представлені тут і включені до списку літератури. Всі випробування (включно із МА) були проведені у пацієнтів із встановленим РА. Методичні обмеження РКД полягали у наступному: ті, що були класифіковані як 1+, були або подвійними сліпими та не мали ІТТ-аналізу (2 РКД), або були не сліпими та мали ІТТ-аналіз (1 РКД). Випробування класифіковані як 1++ були сліпими та ІТТ-аналіз був здійснений (7 РКД).

Перший SR/МА²⁸⁹ фокусувався на 6 подвійних сліпих РКД з $N=2381$ пацієнтами, у яких порівнювали монотерапію адалімумабом або у комбінації з DMARD із плацебо або іншим DMARD. І сам МА і дослідження, які він включав, були проведені на належному рівні. Дослідження, включені до аналізу, відрізнялися стосовно наступного:

- Втручання – доза та режим
- Розмір дослідження (діапазон від $N=54$ до $N=636$)
- Тривалість дослідження – тривалість втручання (від 12 тижнів до 52 тижнів)

Другий SR/МА²⁹⁰ фокусувався на 3 подвійних сліпих РКД із $N=1040$ пацієнтів, у яких порівнювали інгібітори ФНП- α + МТ із МТ при тривалості лікування від 50 до 55 тижнів. І сам МА, і дослідження які він включав, були проведені на належному рівні. Дослідження включені до аналізу відрізнялися стосовно наступного:

- Втручання (1 РКД інфліксімаб (ІНФ) + МТ, 1 РКД етанерцепт (ЕТН) + МТ, 1 РКД адалімумаб (АДА) + МТ)
- Втручання – доза та режим
- Розмір дослідження (діапазон від N=174 до N=459)

ПРИМІТКА: Два МА^{289,290} включали РКД вже внесені до цього розділу. Однак, здавалося важливим повідомити про РКД окремо аби побачити ефекти окремих препаратів на всі показники результатів, оскільки МА або об'єднував класи препаратів разом, або об'єднував дані за окремими результатами (оскільки не всі випробування використовували одні й ті самі показники результатів).

Всі 10 РКД^{291–304} були паралельно груповими, але були дуже різними за типом лікування та мали різні критерії включення. Випробування відрізнялися стосовно наступного:

- Об'єм вибірки (діапазон: від N=161 to N=2987)
- Сліпий метод (9 подвійних сліпих R РКД СТ і 1одинарне РКД)
- Тривалість випробування (діапазон: від 16 тижнів до 4 років)
- Лікування – тип використаних біопрепарату та DMARD
- Режим лікування – порівнювалися окремі препарати та комбінації
- Режим лікування – доза

Внесене розширене дослідження³⁰⁵ включало пацієнтів, які початково були рандомізовані у 2 РКД або для приймання етанерцепту (10, 25 або 50 мг), або плацебо. У 5-річній розширеній фазі, всі пацієнти отримували етанерцепт у дозі 25 мг двічі на тиждень.

ПРИМІТКА: У більшості випробувань популяція складалася із пацієнтів, які не почувалися добре чи не відповідали на свою терапію із використанням DMARD. Ці пацієнти були в подальшому рандомізовані або продовжувати прийом цього DMARD, або приймати біологічний препарат. Тому у дизайні дослідження може бути деяка упередженість на користь біологічного препарату, оскільки ті, хто був у групі дослідження, яка продовжувала прийом свого DMARD, який був недостатньо ефективним, навряд мали покращення у порівнянні із тими, хто переходив на прийом біологічного препарату.

7.3.3 Економічний аналіз охорони здоров'я: методологічне впровадження

У звіті НТА, названому «Систематичний огляд ефективності адалімумабу, етанерцепту та інфліксімабу при лікуванні ревматоїдного артриту у дорослих та економічна оцінка їхньої рентабельності», зробленому Chen із співавторами у 2000 році,²³⁷ був здійснений огляд публікацій, пов'язаних із економічними оцінками біопрепаратів. У цьому звіті були розглянуті публікації датовані до лютого 2005 року. Деталі використаного методу пошуку можна знайти у звіті НТА. Аби привести цей звіт до сучасного рівня ми здійснили пошук економічних оцінок опублікованих у 2005–2007 рр.

➤ Результати систематичного огляду економічних оцінок

Ми здійснили пошук публікацій датованих січнем 2005 року – 1-м жовтня 2007 року, використовуючи ті самі пошукові терміни, які використані для клінічного огляду. Пошук за 2005–2007 рр. виявив 58 посилань для розгляду; із яких 14 посилань пов'язані із дослідженнями рентабельності DMARD та біопрепаратів. Із 14 публікацій, пов'язаних із дослідженнями рентабельності, 8 посилань були виключені, оскільки вони були тезисами чи оглядами, та два посилання були вже включені до аналітичного звіту НТА, один був виключений по причині того, що він стосувався раннього РА. В результаті для включення до огляду було знайдено 4 нових посилання – три як результат пошуку, а також один

препринт. Дослідження Jobanputra із співавторами (2002) зараз є застарілим і замінене звітом HTA Chen із співавторами 2006²³⁷ і, тому, виключене із списку розглянутих публікацій.

Таблиця 7.34 Узагальнені результати опублікованих економічних аналізів						
Дослідження	Тривалість хвороби (років)	Країна (спонсор)	Розглянутий(-і) інгібітор(-и) ФНП	Форма економічного аналізу	Використана модель	Проміжок часу
Choi et al. (2002) ³⁰⁶		США (Не вказано)	Етанерцепт	Рентабельність	модель вибору	6 місяців
Brennan et al. (2004) ³⁰⁷	Не повідомлена Невдале лікування 3.3. DMARD	Великобританія (Не вказано, два автори із компанії Wyeth)	Етанерцепт	Вартість – користь	рівень пацієнта	Усе життя
Wong et al. (2002) ³⁰⁸	Не повідомлена	США (Шерінг Плау (Schering-Plough), Центокор Корп. (Centocor Corp), Національні інститути охорони здоров'я)	Інфліксимаб	Вартість – користь	модель Маркова	Усе життя
Kobelt et al. (2003) ³⁰⁹	Відповідь: 11 років Вихідний рівень: 8,2 місяці	Швеція та Великобританія (Шерінг Плау (Schering-Plough))	Інфліксимаб	Вартість – користь	модель Маркова	10 років
Kobelt et al. (2004) ³¹⁰	14.2	Швеція (Фонд Österlund and Kock, фонд King Gustav V, Reumatikerförbundet.)	Етанерцепт, інфліксимаб	Вартість – користь	Не застосоване	Не застосоване
Chiou et al. (2004) ³¹¹		США (Не вказано)	Етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб	Вартість – користь	модель вибору	1 рік
Welsing et al. (2004) ³¹²	3.8 minimum	Нідерланди (Не вказано, але використані дані з	Етанерцепт	Вартість – користь	модель Маркова	5 років

		компанії Wyeth)				
Bansback et al. (2005) ³¹³	Протягом 8 років	Швеція (Еббот Леборетріс (Abbott Laboratories))	Етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб	Вартість користь –	рівень пацієнта	Усе життя
Kobelt et al. (2005) ³¹⁴	6,8	Швеція (Wyeth Research)	Етанерцепт	Вартість користь –	модель Маркова	10 років
Spalding et al. (2006) ²³⁹	3 місяці	США (Астеллас Фарма (Astellas Pharma))	Адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб + метотрексат, адалімумаб + метотрексат	Вартість користь –	модель Маркова	Усе життя
Tanno et al. (2006) ³¹⁵	11	Японія (Міністерство освіти, науки, спорту та культури та Міністерство охорони здоров'я, Японія)	Етанерцепт	Вартість користь –	модель Маркова	Усе життя
MarPA et al. (2007) ³¹⁶	9	Канада (Канадська сітка з артриту)	Інфліксимаб + метотрексат	Вартість користь –	модель Маркова	10 років
Chen et al. (2006) ²³⁷	Різна	Великобританія (Програма NHS HTA)	Адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб + метотрексат, адалімумаб + метотрексат, етанерцепт + метотрексат	Вартість користь –	рівень пацієнта	Усе життя
Brennan et al. (2007) ³¹⁷	14,1	Великобританія (BSR)	Етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб	Вартість користь –	рівень пацієнта	Усе життя

7.3.4 Клінічні документальні докази

➤ Узагальнені дані

Таблиця 7.35 Узагальнені дані – клас препарату			
Дослідження	Втручання	Результати	Результат – краще лікування
1 MA ²⁹⁰ Рівень 1++	Інгібітори ФНП-α + МТ проти МТ	ACR 70 (RR 3,43, 95% ДІ від 1,74 до 6,75, p=0,0004); припинення приймання внаслідок недостатньої ефективності (RR 0,38, 95% ДІ від 0,22 до 0,64, p=0,0003)	Інгібітори ФНП-α + МТ
		Припинення приймання внаслідок побічних ефектів	NS

	ІНФ проти ADA	ACR20, ACR50, ACR70, припинення приймання внаслідок НП чи недостатньої ефективності	NS
	ADA проти ETN	ACR20 (RR 0,46, 95% ДІ від 0,34 до 0,61, p <0,0001), ACR50 (RR 0,37, 95% ДІ від 0,22 до 0,60, p <0,0001), ACR70 (RR 0,44, 95% ДІ від 0,21 до 0,93, p=0,003)	ADA
		Припинення приймання внаслідок НП (RR 0,38, 95% ДІ від 0,17 до 0,86, p=0,02)	ETN
		Припинення приймання внаслідок недостатньої ефективності	Недостовірна різниця
	ІНФ проти ETN	ACR20 (RR 0,45, 95% ДІ від 0,27 до 0,73, p=0,001)	ІНФ
		ACR50, ACR70, припинення приймання внаслідок недостатньої ефективності	NS

Таблиця 7.36 Узагальнені дані – адалімумаб (ADA)

Дослідження	Втручання	Результати	Наступне спостереження	Результат – краще лікування
1 MA ²⁸⁹ Рівень 1++	ADA sc 40 мг еow* + MT (або DMARD) проти плацебо sc* + MT (або DMARD)	ACR50 (3 РКД: RR 3,7, 95% ДІ від 2,2 до 6,3) та ACR70 (3 РКД: RR 5,1, 95% ДІ від 3,1 до 8,4); HAQ (2 РКД: RR – 0,3, 95% ДІ від –0,4 до –0,2); болісні суглоби (2 РКД: RR –6,7, 95% ДІ від –9,0 до –4,3); оцінка пацієнтом болю (2 РКД: RR –15,8, 95% ДІ від –20,3 до –11,3)	24 тижні	Гілка 1 (всі p <0,00001)
		Припинення приймання; припинення приймання внаслідок побічних ефектів та серйозних побічних ефектів (всі дози ADA)		NS
		ACR20		Значна гетерогенність
	ADA sc 20 мг еow* проти плацебо	ACR20 (2 РКД: RR 6,1, 95% ДІ від 3,2 до 11,5) та ACR50 (2 РКД: RR 8,8, 95% ДІ від 1,1 до 69,8); припинення приймання (ADA всі дози)	2 тижні	ADA (p <0,0001 та p=0,04; p <0,00001)
	ADA sc 40 мг еow проти плацебо	ACR20 (2 РКД: RR 6,7, 95% ДІ від 2,3 до 19,1) та ACR50 (2 РКД: RR 15,1,		ADA (p=0,0004 та p=0,009)

		95% ДІ від 2,0 до 114,0)		
	ADA у дозі 40 мг еow проти плацебо	ACR20 (2 РКД: RR 1,9, 95% ДІ від 1,2 до 3,1)	24/46 тижнів	ADA (p=0,009)
	ADA (всі дози) проти плацебо	Припинення приймання		ADA (p <0,00001)
		Серйозні побічні ефекти, припинення приймання внаслідок побічних ефектів		NS
		Побічні ефекти		Значна гетерогенність

*eow = every other week – раз на два тижні, ew = every week– щотижнево, sc = subcutaneous - підшкірно

➤ Дані відносно окремих препаратів

Етанерцепт

Таблиця 7.37 Етанерцепт

Дослідження	Втручання	Результати	Спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД ²⁹⁶ Рівень 1++	ETN проти ССЗ	ACR20 (MD 45,8%), ACR50 (MD 32,6%), ACR70 (MD 19,4%), DAS (MD 286%), болісні суглоби (MD 42,7%), набряклі суглоби (MD 30,2%), біль за ВАШ (MD 42,3%), ранкова скутість (MD 83,9%) та EQ-5D (MD 44,5%), HAQ (MD 26,1%), загальна оцінка пацієнтом і лікарем (36,9% та 43,9%), ШОЕ (MD 37,4%), СРБ (MD 37,0%)	24 тижні	ETN (всі p <0,01)
		Припинення через побічні ефекти		NS
	ETN + ССЗ проти ССЗ	ACR20 (MD 46,0%), ACR50 (MD 38,0%), ACR70 (MD 23,0%) DAS (MD 30,3%), болісні суглоби (MD 39,4%), набряклі суглоби (MD 31,6%), біль за ВАШ (MD 40,6%), ранкова скутість (MD 89,6%) та EQ-5D (MD 47,5), HAQ (MD 31,0%), загальна оцінка пацієнтом і лікарем (MD 46% та 39,9%), ШОЕ (MD 42,8), СРБ (MD 33,8)		ETN + ССЗ (всі p <0,01)
		Припинення через побічні ефекти		NS
	ETN + ССЗ проти ETN	ACR20, ACR50, ACR70, DAS, болісні суглоби, набряклі суглоби, біль (за ВАШ), ранкова скутість та EQ-5D, HAQ, загальна оцінка пацієнтом і лікарем, ШОЕ, СРБ, припинення через побічні ефекти		NS
1 РКД ^{292,293,300,304} Рівень 1++	ETN проти МТ	ACR (AUC) – MD 2,5, 95% ДІ від 0,8 до 4,2, p=0,0034; пацієнти які досягли значного покращення за	52 тижні	ETN

		HAQ >0,8 (45% проти 36%, p <0,05)		
		Пацієнти які досягли ремісії, HAQ, припинення через побічні ефекти		NS
		Пацієнти які досягли ремісії – DAS <1,6 (23% проти 16%), загальний рахунок Шарпа (Total Sharp Score) (MD 2,24), рахунок ерозій (erosion score) (MD 1,76), пацієнти без ерозій (75% проти 66%)	2 роки	ETN (всі p <0.05)
		EQ5D, загальна оцінка пацієнтом активності РА, оцінка загального стану здоров'я пацієнта (Patient GeneRAI Health Assessment), число набряклих суглобів, біль (за ВАШ), загальна оцінка пацієнтом і лікарем, HAQ, СРБ, побічні ефекти		NS
		ACR20, ACR50, ACR70, DAS	52 тижні та на 2-й рік	NS
		Пацієнти які досягли ремісії (зміна TSS ≤0,5 одиниць) на 3-й рік (61% проти 51%), Ознаки прогресування на рентгенограмі - TSS (1,6 проти 5,95, p <0,05) та рахунок ерозій (erosion score) (0,39 проти 3,25, p <0.05), загальне число припинень (числа не наведено)	3 роки	ETN (всі p <0,05)
		JSN, пацієнти які повідомили про 1/> НП чи кількість СНЯ		NS
1 РКД ^{292,293,300,304} Рівень 1++	ETN + MT проти MT	ACR20, ACR50, ACR70, пацієнти, які досягли ремісії (DAS <1,6 та DAS <2,6), модифіковані TSS, JSN, рахунок ерозій (erosion score) 3 роки: 85% проти 70%, 67% проти 44%, 47% проти 21%, 41% проти 18% та 40% проти 19%, – 0,14 проти 5,95, –0,67 проти 2,7, –0,67 проти 3,25 EQ5D вище норми (повідомлено лише за 1 рік: 41% проти 24%, p <0,05)	1, 2 та 3 роки	ETN + MT
		DAS (2,2 проти 3,0), HAQ, клінічне покращення за HAQ ≥0,22 (2 роки: 87% проти 74%), значне покращення за HAQ >0,8 (2 роки: 62% проти 35%)	1 і 2 роки	ETN + MT (всі p <0.05)
		Частота виникнення НП, припинення через побічні ефекти	1 рік	NS
		Компоненти ACR (загальна оцінка пацієнтом активності РА, набряклі суглоби, болічні суглоби, біль за ВАШ, загальна оцінка пацієнтом і лікарем, HAQ,	2 роки (всі p <0,01)	ETN + MT

		СРБ); пацієнти без рентгенологічних ознак прогресування (78% проти 60%) та без прогресування ерозій (86% проти 66%)		
		Пацієнти які повідомили про 1/> побічних ефектів чи кількість серйозних побічних ефектів		NS
		Пацієнти із низькою активністю захворювання (DAS <2,4: 65% проти 39% та DAS <3,2: 56% проти 29%), покращення за HAQ (55% проти 33%), пацієнти без втрати працездатності (оцінка за HAQ 0 – 48% проти 33%); загальне число припинень лікування та припинення лікування через недостатню ефективність (числа не наведено)	3 years	ETN + MT (most: p <0.01)
		Частота виникнення побічних ефектів, пацієнти, які повідомили про 1/> побічних ефектів чи кількість серйозних побічних ефектів		NS
1 РКД ^{292,293,300,304} Рівень 1++	ETN + MT проти етанерцепту	Пацієнти, які досягли ремісії (DAS <1,6 та DAS <2,6) 3 роки: 41% проти 22% і 40% проти 21%	1, 2 і 3 роки	ETN + MT (p <0,0001, p <0,01, p <0,05)
		ACR20 (86% проти 75%), ACR50 (71% проти 54%), ACR70 (49% проти 27%), та DAS (2,2 проти 2,9), оцінка за HAQ (p <0,05); пацієнти які досягли клінічного покращення за HAQ $\geq 0,22$ (87% проти 76%), значне покращення за HAQ >0,8 (62% проти 42%); модифікований TSS (MD 1,66) та показник ерозії (erosion score) (MD 1,12)	1 і 2 роки	ETN + MT (Представлені дані для 2 років)
		Середня зміна JSN: -0,23, 95% ДІ від -0,45 до -0,02 проти 0,32, 95% ДІ від 0,00 до 0,63; p=0,0007; EQ5D вище норми (41% проти 31%, p <0,05)	1 рік	ETN + MT
		Частота виникнення побічних ефектів, припинення через побічні ефекти		NS
		Компоненти ACR (загальна оцінка пацієнтом активності РА, набряклі суглоби, болісні суглоби, біль за ВАШ, загальна оцінка пацієнтом і лікарем, HAQ, СРБ); пацієнти без рентгенологічних ознак прогресування (78% проти 68%) та без прогресування ерозій (86% проти 75%)	2 роки	ETN + MT (всі p <0,05)
		Пацієнти які повідомили про 1/> побічних ефектів чи кількість	2 роки	NS

		серйозних побічних ефектів ACR20 (85% проти 71%), ACR50 (67% проти 46%), ACR70 (47% проти 26%), пацієнти із низькою активністю захворювання (DAS <2,4: 65% проти 44% та DAS <3,2: 33% проти 29%); покращення за HAQ (55% проти 37%), Пацієнти без втрати працездатності (оцінка за HAQ 0 – 48% проти 35%); Рентгенологічні ознаки прогресування – JSN (-0,67 проти 1,22), ерозії (-0.67 проти 0,39), загальний рахунок Шарпа (Total Sharp Score) (-0.14 проти 1,6), припинення та припинення через недостатню ефективність (кількість не наведено)	3 роки	ETN + MT (p <0,001; p <0,01; p <0,05)
		Задоволення пацієнта, пацієнти які повідомили про 1/> побічних ефектів чи кількість серйозних побічних ефектів		NS
1 РКД ³⁰¹ Рівень 1+	ETN + MT проти етанерцепта	ШОЕ (MD -6,1, 95% ДІ від -9,6 до -2,7) Пацієнти які досягли ACR20, ACR50 чи ACR70; доля пацієнтів із покращенням DAS28 >1,2 одиниці, побічні ефекти Число загострень (0,9% та 0%), доля пацієнтів, які вийшли у клінічну ремісію (NS), доля пацієнтів які отримали «хорошу» чи «помірну» відповідь за EULAR (82,4% проти 80%)	16 тижнів	ETN + MT (p=0,001) NS Подібні

Розширені дослідження: етанерцепт

- Одне РКД розширене дослідження³⁰⁵ виявило, що пацієнти, яких лікували за допомогою етанерцепту, мали стабільні ACR20, ACR50 та ACR70 (всі NS); знижену загальну оцінку пацієнтом і лікарем (значення не подані), DAS (значення не подане) та індекси HAQ (39% покращення), рівні ШОЕ і СРБ (-31,3 мг/л і -19,5 мм/год), покращені оцінки пацієнтом болю (49,2%) та знижене число болісних і набряклих суглобів (71% та 72% зменшення). Крім того, двома найбільш частими причинами припинення були побічні ефекти (73%) та незадовільна реакція (58%). Чисельної переваги певних побічних ефектів, що призводили до відміни препарату, не було.

Рівень 3

- Одне розширене РКД³⁰³ виявило, що у 1-й рік між групами не було значимої різниці (ETN + MT проти MT із ETN проти ETN із додаванням MT) за показниками DAS «ремісія» (<1,6) та DAS «низька активність захворювання» (<2,4). **Рівень 1++**

Абатацепт (АБА)

Таблиця 7.38. Абатацепт (АБА)

Дослідження	Тип препаратів	Результати	Спостереження	Результат найкраще	–
-------------	----------------	------------	---------------	--------------------	---

				лікування
1 РКД ³⁰² Рівень1+	АБА 2 мг + МТ у порівнянні з МТ	3 з 8 компонентів з анкети SF-36 (включаючи фізичний стан та біль), загальний бал по анкеті SF-36	1 рік	АБА+МТ (середня зміна, діапазон від 2,6 до 3,0; для усіх $p<0,05$)
		Пацієнти з покращенням щодо усіх шкал SF-36 (достовірна різниця для 2 з 11 порівнянь)		АБА+МТ (краще)
	АБА 10мг + МТ у порівнянні з МТ	Біль, фізичний стан та життєві сили відповідно до анкети SF-36; SF-6D, фізичний та психологічний компоненти анкети SF-36		АБА+МТ (середня різниця, діапазон від 2,5 до 5,8, $p<0,0001$; $p<0,05$)
		Усі інші компоненти по анкеті SF-36; покращення у пацієнтів щодо всіх шкал SF-36 (достовірна різниця для 10 з 11 порівнянь)		АБА+МТ (краще)
	Пацієнти з покращенням по всім компонентам анкети SF-36 (достовірна різниця для 7 з 11)	АБА+МТ (краще)		
1 РКД ²⁹⁸ Рівень 1++	АБА + DMARD у порівнянні з плацебо + DMARD	Усі підшкали анкети SF-36 (для більшості $p\leq 0,0001$), втома за ВАШ (візуальна шкала) (MD 69,7, $p<0,0001$), доля пацієнтів з покращенням (за виключенням психологічного компоненту), зміни усіх компонентів шкалі якості життя (за виключенням емоціонального, для більшості $p<0,001$), HAQ-DI (MD 0,4, $p<0,0001$), зміни по шкалі HAQ та вираженості втоми (значення відсутні, для обох показників $p\leq 0,0001$)	1 рік	АБА + DMARD

Адалімумаб (АДА)

Таблиця 7.39. Адалімумаб (АДА)				
Дослідження	Тип препаратів	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ²⁹⁵ Рівень1++	АДА + стандартна антиревматична терапія у порівнянні з плацебо	ACR20 (52,8% у порівнянні з 34,9%), ACR50 (28,9% у порівнянні з 11,3%), ACR70 (14,8% у порівнянні з 3,5%)	24 тижні	Гілка 1 (усі $p\leq 0,001$)
		Частота побічних ефектів, серйозних побічних ефектів,		NS

		важких та загрозованих для життя побічних ефектів (усі не залежали від типу DMARD); відмови через побічні ефекти		
	АДА + 1 чи 2 DMARD у порівнянні з плацебо	Відповідь за ACR20		Гілка 1 (p≤0,001)
	АДА + 0,1 чи 2 DMARD у порівнянні з плацебо	Відповідь за ACR50 чи ACR70		Гілка 1 (p≤0,001)
1 РКД ²⁹⁴ Рівень 1++	АДА 20мг + МТ у порівнянні з плацебо + МТ АДА 40мг + МТ у порівнянні з плацебо + МТ	ACR20 (MD 30,7%), ACR50 (MD 28,2%), ACR70 (MD 16,3%), болючі (MD 7,2) та набряклі суглоби (MD 16,2), оцінка пацієнтом болю за ВАШ, загальна оцінка пацієнтом та лікарем активності хвороби (MD 13,2 та 16,7), анкета SF-36 (усі частини, значення відсутні), HAQ (MD 0,36), радіографічна прогресія – TSS (MD 1,9) та рахунок ерозій суглобів (MD 1,2), С-реактивний білок (MD 0,6)	1 рік	АДА + МТ (усі p≤0,001)
		Загальна кількість відмов (21% у порівнянні з 30%), відмови через недостатню ефективність (8% у порівнянні з 12%), відмови через побічні ефекти (3% у порівнянні з 7%)		АДА + МТ (краще)
		Звуження суглобової щілини; доля пацієнтів, які повідомили хоча б про 1 побічний ефект, доля побічних ефектів		NS; подібні значення
		ACR20 (MD 34,9%), ACR50 (MD 32%), ACR70 (MD 19,7%), чутливі та набряклі суглоби (MD 7 та 6,3), оцінка пацієнтом болю (візуальна шкала) (MD 18,2), анкета SF-36 (усі частини, крім емоційного стану, значення відсутні), HAQ (MD 0,34), радіографічна прогресія – бал по шкалі Шарпа (MD 2,6), ерозія суглобів (MD 1,6), загальна оцінка пацієнтом та лікарем активності хвороби (MD 16,6), С-реактивний білок (MD 0,6)		АДА + МТ (усі p≤0,001)
		Загальна кількість припинення прийому (23% у порівнянні з 30%), припинення прийому через побічні ефекти (3% у порівнянні з 7%)		АДА + МТ (краще)
		Доля пацієнтів, які повідомили хоча б про 1 побічний ефект		Подібні значення

		(значення відсутні), відмови через недостатню ефективність (13% та 12%)		
1 РКД ²⁹¹ Рівень 1++	АДА 20мг + МТ у порівнянні з плацебо + МТ	ACR20 (MD 24%), ACR50 (MD 17%), болючі та набряклі суглоби (MD 9,1 та 3,8), оцінка пацієнтом болю (візуальна шкала) (MD 16,2), загальна оцінка пацієнтом та лікарем активності хвороби (MD 19,5 та 24,5), С-реактивний білок (MD -1,5), HAQ (MD 0,27), покращення по всім частинам анкети SF-36 (значення відсутні)	24 тижні	АДА + МТ (p=0,003; p=0,002; p≤0,001; p=0,004)
		ACR70 та втома; припинення прийому через побічні ефекти (6% та 3%)		NS; плацебо + МТ (краще)
	АДА 40 мг + МТ у порівнянні з плацебо + МТ	ACR20 (MD 36%), ACR50 (MD 32%), ACR70 (MD 4%), болючі та набряклі суглоби (MD 9,1 та 7,5), оцінка пацієнтом болю (візуальна шкала) (MD 16,5), втома по FACIT (MD 5,5), анкета SF-36 (краще, значення відсутні), HAQ (MD 0,35), загальна оцінка пацієнтом та лікарем активності хвороби (MD 17,7 та 41,4), С-реактивний білок (MD -1,7)		АДА + МТ (усі p≤0,001)
		Припинення прийом через побічні ефекти (0% та 3%)		АДА + МТ (краще)
	АДА 80мг + МТ у порівнянні з плацебо + МТ	ACR20 (MD 11%), ACR50, ACR70 (MD 11%), болючі та набряклі суглоби (MD 11,5 та 7,9), оцінка пацієнтом болю (візуальна шкала) (MD 19), втома по FACIT (MD 6,5), HAQ (MD 0,32), загальна оцінка пацієнтом та лікарем активності хвороби (MD 14,6 та 31,2), С-реактивний білок (MD -1,4), анкета SF-36 (краще, значення відсутні)		АДА + МТ (p=0,02; усі p≤0,001)
		Відмови через побічні ефекти (1,4% та 3%)		Подібні значення

Ритуксимаб (РТХ)

Таблиця 7.40. Ритуксимаб (РТХ)				
Дослідження	Тип препаратів	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ²⁹⁹ Рівень 1++	РТХ у порівнянні з плацебо + МТ	ACR20 (MD 27%)	24 тижні	РТХ (p < 0,01 чи значення відсутнє)

	РТХ + СТХ у порівнянні з плацебо + МТ	Доля пацієнтів зі зниженням показників по шкалі HAQ-DI $\geq 0,25$ (68% у порівнянні з 45%)	24 та 48 тижнів	РТХ (краще)
		ACR50, ACR70, Серйозні побічні ефекти або відмови через побічні ефекти		NS
		ACR20 (MD 38%), ACR50 (MD28%)		РТХ + СТХ (p<0,01, p<0,05)
		Доля пацієнтів зі зниженням показників по шкалі HAQ-DI $\geq 0,25$ (59% у порівнянні з 45%)		РТХ + СТХ (краще)
	РТХ + МТ у порівнянні з плацебо + МТ	Серйозні побічні ефекти чи відмови через побічні ефекти		NS
		ACR20 (MD 35%), ACR50 (MD 30%), ACR70 (MD 18%)		РТХ + МТ (p<0,01 та p<0,05)
		Доля пацієнтів зі зниженням показників по шкалі HAQ-DI $\geq 0,25$ (63% у порівнянні з 45%)		РТХ + МТ (краще)
		Серйозні побічні ефекти чи відмови через побічні ефекти		NS

Інфліксимаб (ІФХ)

Таблиця 7.41. Інфліксимаб (ІФХ)				
Дослідження	Тип препаратів	Результати	Спостереження	Результат – найкраще лікування
1 РКД ²⁹⁷ Рівень1++	ІФХ 3 мг/кг + МТ у порівнянні з МТ + плацебо	ACR20 (MD 31,5%), ACR50 (MD 22,4%), ACR70 (MD 32%), бал по шкалі DAS28 (MD 0,9%), доля пацієнтів з ремісією по DAS28 < 2,6 (MD 17%)	22 тижні	ІФХ + МТ (усі p< 0,0001)
		Побічні ефекти		NS
		При підвищенні дози ІФХ: кількість та типи серйозних побічних ефектів (в обох випадках 7,5%), побічні ефекти (69,7% у порівнянні з 66,2%) та частота побічних ефектів		Подібні результати
	ІФХ 10 мг/кг + МТ у порівнянні з МТ + плацебо	ACR20 (MD 33,5%), ACR50 (MD 25,7%), ACR70 (MD 11,4%), бал по шкалі DAS28 (MD 1,1%), доля пацієнтів з ремісією по DAS28 < 2,6 (MD 17%)		ІФХ + МТ (усі p< 0,0001)
		Побічні ефекти		NS
		При підвищенні дози ІФХ: кількість та типи серйозних побічних		Подібні результати

		ефектив (7,8% у порівнянні з 7,5%), побічні ефекти (72,3% у порівнянні з 66,2%) та частота побічних ефектів		
--	--	---	--	--

7.3.5. Визначення ефективності витрат

Таблиця 7.42 Визначення ефективності витрат для біопрепаратів

Препарат	Компаратор	Дослідження	Дата	Період часу	Коефіцієнт ефективності витрат
Адалімумаб	Ряд DMARD	Vansback	2005	Життя	ACR50/DAS28 добре: 34 167€ на QALY (MT), 34 922€ на QALY (MT) (загальний аналіз), 41 561€ на QALY (монотерапія) ACR20/DAS28 середнє: 40 875€ на QALY (+MT), 44 018€ на QALY (+MT) (загальний аналіз), 65 499€ на QALY (монотерапія)
	Анакінра	Chiou	2004	1 рік	Домінував адалімумаб Домінували адалімумаб + MT
	DMARD	Chen ²³⁷	2006	Життя	Адалімумаб (без MT) 140 000£ на QALY Адалімумаб (з MT) 64 000£ на QALY (третя лінія (дані по пізній стадії PA))
Етанерцепт	Анакінра	Chiou	2004	1 рік	13 387\$ на QALY (монотерапія) 7 925\$ на QALY (+ MT)
	Ряд DMARD	Brennan (фінансоване виробником)	2004	Життя	16 330£ на QALY
	Ряд DMARD	Vansback (фінансоване виробником)	2005	Життя	ACR50/DAS28 добре: 35 760€ на QALY (+ MT), 36 927€ на QALY (монотерапія) ACR20/DAS28 середнє: 51 976€ на QALY (+MT), 42 480€ на QALY (монотерапія)
	Вихідний рівень (неефективність щонайменше 2 DMARD, включаючи метотрексат)	Kobelt	2004	Не зазначено	Через 3 місяці лікування: 43 500€ на QALY Через 6 місяців лікування: 36 900€ на QALY
	Метотрексат	Kobelt (фінансовано виробником)	2005	10 років	Етанерцепт домінував. Лікування протягом 2 років, подовження до 10 років: Етан-MT 37 331€ на QALY. Лікування протягом 2 років,

					<p>подовження до 5 років: Етан-МТ 54 548€ на QALY. Лікування протягом 10 років: Етан-МТ 4 6494€ на QALY. Лікування протягом 5 років, подовження до 10 років. Етан-МТ 47 316€ на QALY</p>
	Звичайне лікування, лефлуномід	Welsing	2004	5 років	<p>Лефлуномід / комбінації з етанерцептом домінують над монотерапією етанерцептом. Етанерцепт у порівнянні зі звичайним лікуванням: 163 556€ на QALY для Леф-Етан, 297 151€ на QALY для Етан-Леф, Етанерцепт у порівнянні з лефлуномідом 317 627€ на QALY для Леф-Етан, 517 061€ на QALY для Етан-Леф</p>
	Монотерапія лефлуномідом, метотрексатом, сульфасалазіном, відсутність вторинного агента	Choi	2002	6 місяців	<p>Етанерцепт – сульфасалазін: 41 900\$ по ACR20, етанерцепт-метотрексат: 40 800\$ по ACR70WR</p>
	Стандартна терапія хворих на РА в Японії (метотрексат чи сульфасалазін чи метотрексат + сульфасалазін)	Tanno	2006	Життя	Етанерцепт, 2,50 млн йен на QALY
	DMARD	Chen ²³⁷	2006	Життя	Етанерцепт (без МТ) – 47 000£ на QALY, Етанерцепт (та МТ) – 50 000£ на QALY (третя лінія (дані для пізньої стадії РА))
Інфліксимаб	Плацебо та метотрексат	Wong (фіансовано виробником)	2002	Життя	30 500\$ на QALY
	Метотрексат	Kobelt (фіансовано виробником)	2003	10 років	Для 1 року лікування: 3 440€ на QALY у Швеції, 34 800€ на QALY у Великобританії
	Вихідний рівень (неефективність щонайменше 2 DMARD, включаючи метотрексат)	Kobelt	2004	NA	Через 3 місяці лікування: 43 500€ на QALY Через 6 місяців лікування: 36 900€ на QALY
	Ряд DMARD	Bansback	2005	Життя	ACR50/DAS28 добре:

		(фінансоване виробником)			48 333€ на QALY (+ MT), ACR20/DAS28 середнє: 64 935€ на QALY (+MT)
	AnakinPA	Chiou	2004	1 рік	Домінували інфліксимаб + MT
	Метотрексат	Marra	2007	10 років	Витрати на QALY в залежності від використаних ресурсів: HUI2- QALY 53 429\$ HUI3- QALY 32 018\$ SF-6D- QALY 69 826\$ EQ-5D- QALY 46 322\$
	DMARD	Chen ²³⁷	2006	Життя	Інфліксимаб (з MT) – 140 000£ на QALY (Третя лінія (дані по пізній стадії PA))
Адалімумаб /етанерцепт /інфліксимаб	DMARD	Brennan	2007	Життя	£23 882 на QALY (імовірна ефективність витрат = 0,84) (£32 013 при діючих знижках, імовірна ефективність витрат = 0,36)

Серед досліджень, які були проаналізовані, лише чотири^{237,307,309,317} були виконані у Великобританії. В Англії та Уельсі межа рентабельності, як правило, знаходиться в діапазоні 20 000 – 30 000 £ на QALY. З 4 економічних аналізів, виконаних у Великобританії, справедливими є наступні результати, незалежно від встановленої межі:

- Адалімумаб – Chen 2006 продемонстрував, що коефіцієнт ефективності витрат вище, ніж межа NICE²³⁷
- Етанерцепт – Brennan et al.2004³⁰⁷ продемонстрували, що коефіцієнт ефективності витрат був нижче межі, але Chen et al.²³⁷ продемонстрували протилежні результати
- Інфліксимаб – відповідно до Kobelt et al. коефіцієнт ефективності витрат був нижче межі, але Chen et al. продемонстрували протилежні результати

Для групи препаратів інгібітори ФНП- α , Brennan et al. 2007³¹⁷ встановили, що коефіцієнт ефективності витрат знаходиться в межах 20-30 000£. Дане дослідження базується на даних Реєстру біологічних препаратів Спільки ревматологів Великобританії, але якщо використати дані NICE, коефіцієнт перевищить 30 000£.

Очевидно, що результати опублікованих економічних підрахунків відрізняються: в деяких аналізах надаються свідчення, що інгібітори ФНП потрапляють в звичайний прийнятний діапазон витрати-ефективність, в інших – про високі коефіцієнти ефективності витрат. Пряме порівняння коефіцієнтів ефективності витрат з різних досліджень є неможливим через різні підходи до моделювання, особливо в тому, що стосується проміжку часу, довжини циклу, країни проведення, обраної перспективи, вибору дозувань та препаратів-компараторів.

Виробники фармацевтичних препаратів фінансували 4 опубліковані аналізи, ще одне мало зв'язок з фармацевтичною компанією. У двох дослідженнях не вказані спонсори, а шість інших не пов'язані з будь-якими виробниками. В усіх економічних аналізах, крім одного, використовувалася модель аналізу рішень. Опубліковані моделі відрізняються щодо деяких важливих аспектів, наприклад, по типу моделі, що використовується, можливості зміни терапії, комбінації препаратів, порівняльній терапії, проміжку часу та тривалості циклу. В різних дослідженнях використовувалися різні норми скидки. В деяких дослідженнях застосовувалися 3% або 4% норми, як для витрат, так і для QALY, в деяких – 6% для витрат і 1,5% для QALY. Витрати та прибутки в аналізах моделювали із розрахунку на різні проміжки часу, включаючи: 6 місяців, 1 рік, 5 років, 10 років та

тривалість життя. У чотирьох дослідженнях аналіз витрати-ефективність був проведений з використанням моделі симуляції на рівні пацієнта.

7.3.6. Висновки

- Додавання біологічних препаратів до терапії пацієнтів з розгорнутою стадією хвороби, що отримують звичайні препарати, які модифікують хворобу, зазвичай дозволяє суттєво покращити контроль симптомів, функціональні можливості та якість життя^{291-296,298-300,302,305}.
- У дослідженнях, присвячених радіологічним пошкодженням, було виявлено, що комбінація біопрепарату та метотрексату має ряд переваг^{292,294,300} порівняно з метотрексом окремо.
- Комбінація інгібіторів ФНП-α та метотрексату краще, ніж інгібітори ФНП-α окремо щодо симптоматичних проявів, функціональної активності та ушкодження суглобів^{291-294,298,300}.
- В єдиних дослідженнях, де безпосередньо порівнюється терапія біопрепаратами зі звичайною терапією DMARD у хворих з розгорнутою стадією РА, було продемонстровано, що етанерцепт дозволяє краще контролювати симптоми та має більші функціональні переваги, ніж сульфасалазін²⁹⁶, а ритуксимаб - ніж метотрексат²⁹⁹.
- Порівняння етанерцепта з метотрексом для лікування розгорнутої стадії РА продемонструвало відсутність значимої різниці у контролі симптомів та відсутність функціональних переваг, хоча етанерцепт краще уповільнює рентгенологічне прогресування порівняно з метотрексом^{292,300}.

7.3.7. Обґрунтування рекомендацій

Найвні на сьогоднішній день дані не відповідають на клінічне питання, на яку терапію повинен перейти пацієнт, який не реагує на звичайну терапію DMARD, на терапію іншим DMARD чи на біопрепарати. Відсутні дослідження, де порівнювалися би ці варіанти.

В єдиних дослідженнях, в яких порівнювали біопрепарати з DMARD, було продемонстровано, що етанерцепт краще за сульфасалазін, а ритуксимаб краще за метотрексат контролюють симптоми хвороби та мають більше функціональних переваг. Однак, порівняння етанерцепта з метотрексом продемонструвало відсутність значимої різниці у контролі симптомів та відсутність функціональних переваг, хоча етанерцепт краще уповільнює рентгенологічне прогресування порівняно з метотрексом. Це дозволяє припустити відсутність зв'язку між, з одного боку, здатністю препаратів контролювати активність хвороби, а з іншого – уповільнювати радіологічну прогресію.

В інших дослідженнях було продемонстровано, що додавання біопрепаратів, таких як інгібітори ФНП-α чи ритуксимаб, до звичайної терапії DMARD для лікування пацієнтів з активною стадією хвороби, дозволяє отримати додаткові суттєві переваги у контролюванні симптомів, покращенні функціональних можливостей та якості життя. Це у порівнянні з продовженням прийому метотрексату, відповідь на який не була повною, тому що пацієнти, що мали ознаки досить активного захворювання не зважаючи на прийом метотрексату, і включались у дослідження. В цих дослідженнях, присвячених радіологічному ушкодженню, було продемонстровано, що комбінація біопрепарату та метотрексату має переваги над метотрексом окремо. Комбінація етанерцепту та метотрексату дозволяє отримати симптоматичні та функціональні переваги, переваги у якості життя та меншу швидкість ушкодження суглобів, ніж при використанні метотрексату як монотерапії. В інструкціях до етанерцепту та адаліумабу міститься рекомендація, що за відсутності протипоказань, метотрексат має бути призначений разом з ними. Дослідження послідовного використання адаліумабу, етанерцепту та інфліксимабу для лікування ревматоїдного артриту не входило до завдань даного керівництва, оскільки ці препарати аналізувалися в межах дослідження NICE. Щоб

отримати детальнішу інформацію про цей аналіз, зверніться до вебсайту NICE www.nice.org.uk.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

З рекомендаціями можна ознайомитися в Главі 10.

7.3. Анакінра

7.3.9. Вступ (клінічні аспекти)

Інтерлейкін-1 (IL-1) є прозапальним цитокином. Існує багато доказів, що ця молекула приймає участь в патогенезі РА, пришвидшуючи руйнування хряща та ресорбцію кісток. Анакінра – рекомбінантна форма антагоніста рецепторів IL-1 людини, яка інгібує активність IL-1, теоретично захищаючи і хрящ, і кістку. Препарат рекомендовано для використання у комбінації з метотрексатом у пацієнтів, які не мали необхідної відповіді на метотрексат окремо. NICE опублікувала результати технологічної оцінки анакінри у листопаді 2003 (ТА 72)⁹. Комітет, який проводив оцінку, не міг рекомендувати анакінру, виходячи із співвідношення клінічних переваг та ефективності витрат, вартість на QALY перевищувала 69 000£. Комітет рекомендував проведення подальших досліджень для оцінки ефективності та безпечності анакінри протягом тривалого часу, а також порівняльні дослідження з DMARD та інгібіторами ФНП. В межах даного керівництва ГРН проводила нову оцінку анакінри.

7.3.10. Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчали ефективність та безпечність анакінри окремо чи в комбінації з іншими DMARD, у порівнянні з плацебо чи з іншими препаратами, на основі оцінки симптомів, функціональної здатності, якості життя та здатності препарату позитивно впливати та структурні зміни, викликані РА. Дослідження обирали у відповідності з критеріями, які використовувалися NICE при оцінці анакінри³¹⁸, оскільки метою даного дослідження була саме повторна оцінка попереднього аналізу. Розглядалися усі дослідження, які були опубліковані після завершення аналізу NICE. Були знайдені два РКД^{319,320}, які відповідали критеріям. Робота Cohen³¹⁹ вже була включена до аналізу NICE, однак в ній були представлені додаткові результати. ГРН мала мету встановити тривалий вплив анакінри на пацієнтів з РА; були знайдені 3 додаткові роботи, які були продовженнями РКД. Одне з них³²¹ було виключене, оскільки в ньому вказувалися лише побічні ефекти, друге та третє^{322,323} були продовженнями одного дослідження, однак в них були представлені різні результати. Тому вони були включені як окремі роботи.

2 РКД^{319,320} були подвійними сліпими (але ІТТ аналіз не був проведений) дослідженнями у паралельних групах, в них оцінювали пацієнтів, які паралельно продовжували звичайне лікування МТ.

Перше РКД (Cohen et al.)³¹⁹ включало 6 гілок, в яких порівнювали анакінру з плацебо у N=419 пацієнтів. Пацієнти отримували раз на день анакінру (5 груп з дозуванням від 0,04 мг/кг до 2,0 мг/кг) чи плацебо (1 група) протягом 12 чи 24 тижнів. Друге РКД (Genovese et al.)³²⁰ включало 3 гілки, в яких порівнювали анакінру + біопрепарат у порівнянні з біопрепаратом окремо у 244 пацієнтів. Пацієнти отримували анакінру (100мг 4 рази/тиждень) + біопрепарат (2 групи: етанерцепт 25 мг 1 та 2 рази/тиждень) у порівнянні з біопрепаратом (1 група: етанерцепт, 25мг двічі/тиждень) протягом 24-тижнів лікування та з 4-тижневим періодом спостереження після завершення лікування чи після передчасної відмови від участі.

У продовженні дослідженні^{322,323} приймали участь пацієнти, які з початку були рандомізовані у групи для прийому анакінри чи плацебо протягом 24 тижнів лікування. У фазі продовження (яка тривала 52 тижні, тобто загальна тривалість дослідження становила 76 тижнів) усі пацієнти приймали анакінру (30 мг, 75 мг, 150 мг). Пацієнти в групі

плацебо були рандомізовані для прийому анакінри, а ті, які вже її приймали, продовжили приймати ту дозу, для прийому якої були раніше рандомізовані (30 мг, 75 мг, 150 мг). Результати наведені для 48 тижня (тобто 24 тижні у фазі продовження).

7.3.11. Аналіз ефективності витрат

Аналіз ефективності витрат формально не проводився, оскільки вже був проведений під час попередньої оцінки NICE. Вартість та клінічна ефективність препарату не змінилися у достатній мірі, щоб терапія стала рентабельною⁹.

7.3.12. Результати клінічних досліджень

- Анакінра – продовження досліджень (усі дослідження отримали 3 рівень достовірності)

Симптоми

- Під час продовження досліджень^{322,323} на 48 тижень (24 тижні у фазі продовження лікування анакінрою) було виявлено наступне:
- В оригінальній групі плацебо доля пацієнтів, які досягли відповіді за ACR20 ($p=0,007$), була вірогідно вищою, було достовірно вищим також її збереження ($p<0,001$) у порівнянні з 24 тижнем. Щодо окремих доз анакінри, не було зареєстровано достовірної різниці у кількості пацієнтів, які досягли ACR20 у порівнянні з 24 тижнем. Однак, була виявлена достовірна різниця у кількості пацієнтів, які утримали ACR20 після прийому анакінри в дозі 75мг ($p=0,016$) та 150 мг ($p=0,022$).
- В оригінальній групі плацебо відповідь ACR50 збільшилась у порівнянні з 24 тижнем, а ACR70 залишилася без змін.
- В оригінальній групі плацебо було достовірне покращення у порівнянні з 24 тижнем за наступними симптомами: кількість набряклих суглобів ($p<0,001$), кількість болючих суглобів ($p<0,001$), біль ($p<0,005$), С-реактивний білок ($p<0,005$), швидкість осідання еритроцитів ($p<0,001$). Достовірні покращення були зареєстровані для індивідуальних доз анакінри у порівнянні з 24 тижнем, для 30мг: С-реактивний білок ($p<0,05$), швидкість осідання еритроцитів ($p<0,005$); для 75мг: кількість набряклих суглобів ($p<0,05$), кількість болючих суглобів ($p<0,005$), швидкість осідання еритроцитів ($p<0,001$); анакінра 150мг: кількість набряклих суглобів ($p<0,005$), кількість болючих суглобів ($p<0,05$).
- В усіх оригінальних групах, які приймали анакінру, у порівнянні з 24 тижнем була встановлена несуттєва різниця у долі пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 чи утримали ACR20. Була встановлена також несуттєва різниця для кожної з індивідуальних доз анакінри. ACR50 зросла у порівнянні з 24 тижнем, однак ACR70 не змінилася.
- В усіх оригінальних групах, які приймали анакінру, у порівнянні з 24 тижнем не було встановлено достовірної різниці у кількості набряклих суглобів, болючих суглобів, інтенсивності болю, кількості С-реактивного білку ($p<0,005$) та швидкості осідання еритроцитів. В групі, яка приймала 150мг анакінри було встановлено суттєве погіршення відчуття болю ($p<0,05$).

У продовженні дослідження^{322,323} на 48 тижень (24 тижні у фазі продовження лікування анакінрою) було виявлено наступне:

- Достовірно менше ушкоджень суглобів в усіх групах (оригінально рандомізованих для прийому плацебо чи анакінри) у порівнянні з 24 тижнем ($p<0,001$).
- В оригінальній групі плацебо було виявлене достовірне зниження рентгенологічного рахунку за шкалою Шарпа, вираженості ерозій за модифікованою шкалою Шарпа, звуження суглобових щілин за модифікованою шкалою Шарпа для всіх доз анакінри ($p<0,001$).

- В оригінальних групах, які приймали анакінру, TMSS та модифікований раунок ерозій за Шарпом були достовірно нижче для більш високих доз анакінри (75 та 150мг/день), при відсутності достовірної різниці для дози 30мг/день, та для рахунку звуження суглобової щілини по модифікованій шкалі Шарпа для всіх доз препарату.

Функція

У продовженні дослідження^{322,323} на 48 тиждень (24 тижні у фазі продовження лікування анакінрою) було виявлено наступне:

- В оригінальній групі плацебо було виявлено достовірне покращення у порівнянні з 24 тижнем для рахунку HAQ ($p < 0,001$). Для індивідуальних доз анакінри було достовірне покращення у порівнянні з 24 тижнем для дози 30 мг: HAQ ($p < 0,005$); 150мг: HAQ ($p < 0,005$).
- В усіх оригінальних групах, які приймали анакінру, у порівнянні з 24 тижнем було виявлено суттєве погіршення рахунку HAQ ($p < 0,05$). В групі, яка приймала 150мг анакінри, було виявлено достовірне зниження рахунку HAQ ($p < 0,05$).

Загальна оцінка

У продовженні дослідження^{322,323} на 48 тиждень (24 тижні у фазі продовження лікування анакінрою) було виявлено наступне:

- В оригінальній групі плацебо було виявлено суттєве покращення загальної оцінки пацієнтом ($p < 0,05$) та лікарем ($p < 0,05$) у порівнянні з 24 тижнем. Для індивідуальних доз анакінри достовірні покращення у порівнянні з 24 тижнем були виявлені для дози 30 мг: загальна оцінка пацієнтом ($p < 0,05$).
- В усіх оригінальних групах, які приймали анакінру, у порівнянні з 24 тижнем, було виявлено достовірне погіршення загальної оцінки активності хвороби пацієнтом та лікарем. У групі, яка приймала 150мг препарату, було виявлено достовірне погіршення загальної оцінки активності хвороби пацієнтом.

Відмови від участі

У продовженні дослідження^{322,323} на 48 тиждень (24 тижні у фазі продовження лікування анакінрою) було виявлено наступне:

- Частота відмов була такою ж, як і до 24 тижня
- Кількість відмов через побічні ефекти не змінилася
- Загострення артриту було однією з основних причин відмов через побічні ефекти.

Анакінра у порівнянні з плацебо

Функція

- В одному РКД319 (N=419) було виявлено, що відповідно до HAQ-DI (зміна порівняно з початковим рівнем) анакінра в дозі 1,0мг/кг та 2,0 мг/кг була достовірно краще ніж плацебо на 12 (1,0мг: -0,35, $p < 0,05$; 2,0мг: -0,39, $p < 0,01$) та 24 тиждень дослідження (1,0мг: -0,37, $p < 0,05$; 2,0мг: -0,51, $p < 0,01$). Однак, різниця між дозами 0,04мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,4 мг/кг та плацебо була недостовірною. Рівень 1+
- В тому ж РКД319 (N=419) , було продемонстровано, що доля пацієнтів, в яких були відсутні погіршення функціональних можливостей (HAQ-DI=0), була достовірно вищою в групі, яка приймала анакінру 1,0мг/кг, порівняно з плацебо, на 24 тижні, в кінці дослідження (18,6% та 5,4%, відповідно, $p < 0,05$; OR 4,76, 95%ДІ 1,1-20,0). Однак, різниця між дозами 0,04мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,4 мг/кг, 2,0 мг/кг та плацебо була недостовірною. Рівень 1++

Анакінра + біопрепарат у порівнянні з біопрепаратом окремо

Симптоми (усі Рівні 1+)

- В одному РКД³²⁰ (N=244) було виявлено, що етанерцепт достовірно краще, ніж анакінра + етанерцепт один раз/тиждень (68% та 51% відповідно; OR 1,98, 95%ДІ 1,05 – 3,78; $p = 0,037$) впливав на відповідь ACR20 через 24 тижні (кінець лікування). Однак, достовірної різниці між етанерцептом та анакінрою + етанерцепт (двічі/тиждень) виявлено не було.

- В тому ж РКД³²⁰ (N=244) було виявлено, що немає достовірної різниці між етанерцептом та анакінрою + етанерцепт (один раз/тиждень чи двічі/тиждень) у відповіді ACR50 через 24 тижні (кінець лікування). В тому ж РКД³²⁰ (N=244) не було виявлено достовірної різниці між етанерцептом та анакінрою + етанерцепт (один раз/тиждень чи двічі/тиждень) у відповіді ACR70 через 24 тижні (кінець лікування).
- В тому ж РКД³²⁰ (N=244) було виявлено, що етанерцепт краще, ніж анакінра + етанерцепт один раз/тиждень (79% та 73% відповідно) впливав на відповідь за EULAR через 24 тижні (кінець лікування).
- В тому ж РКД³²⁰ (N=244) було виявлено, що етанерцепт мав такий же вплив як анакінра + етанерцепт один раз/тиждень (39% та 40% відповідно) та двічі/тиждень (39% та 41%, відповідно) на рахунок DAS через 24 тижні (кінець лікування).
- *Побічні ефекти*
- В одному РКД³²⁰ (N=244) було виявлено, що по кількості серйозних побічних ефектів, кількості інфекцій та кількості серйозних інфекцій етанерцепт був кращим за анакінру + етанерцепт раз/тиждень та двічі/тиждень на 24-му тижні (кінець лікування). Рівень 1+

Відмови від участі

- В одному РКД³²⁰ (N=244) було виявлено, що кількість відмов через побічні ефекти при прийомі етанерцепту була достовірно меншою, ніж при прийомі анакінри + етанерцепту раз на тиждень (0% та 8,6%, відповідно, значення p відсутнє) та двічі/тиждень (0% та 7,4%, відповідно, значення p відсутнє) на 24-му тижні (кінець лікування).
- В одному РКД³²⁰ (N=244) було виявлено, що кількість відмов від участі при прийомі етанерцепта була меншою, ніж при прийомі анакінри + етанерцепту раз на тиждень (7% та 12%, відповідно) та двічі/тиждень (7% та 20%, відповідно) на 24-му тижні (кінець лікування).

7.3.13. Висновки

- Різні дози анакінри показали свою ефективність при продовженні лікування пацієнтів, попередньо рандомізованих для прийому плацебо щодо симптомів хвороби, функціональної здатності^{319,322,323}, швидкості рентгенологічного прогресування^{322,323}.
- Препарат добре переноситься^{322,323}.
- Етанерцепт окремо виявився кращим ніж в комбінації з анакінрою щодо деяких показників ефективності, переносимості та зменшення кількості інфекцій³²⁰.

7.3.14. Обґрунтування рекомендацій

Від часу публікації у 2003 році NICE результатів дослідження анакінри, було проведено небагато досліджень високої якості. Продовження клінічних досліджень не виявили жодних фактів, які б підтвердили достовірне покращення ефективності анакінри після перших 24 тижнів лікування, чи будь-якого впливу на зниження HAQ (показник, що використовувався в економічному моделюванні NICE TA) після 24 тижнів спостереження. ГРН відмітила, що вартість анакінри знизилася, але недостатньо, щоб переглянути результати аналізу ефективності витрат, проведеного NICE.

Також було відмічено, що додавання анакінри до етанерцепту не впливає на ефективність, більш того, багато показників свідчили про те що, комбінація є гіршою порівняно з монотерапією з використанням етанерцепту. Прийом комбінації препаратів також пов'язаний з підвищенням числа серйозних інфекцій. ГРН вважає за можливе екстраполювати ці дані на всі інші види терапії з інгібіторами ФНП- α препаратами, оскільки всі вони мають однакову здатність підвищувати ризик виникнення інфекцій.

Спираючись на результати проведеного аналізу, ГРН зробила висновок, що рекомендації попереднього аналізу залишаються справедливими, за виключенням додаткової рекомендації щодо неприпустимості призначення анакінри разом з інгібіторами ФНП- α .

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R25 Приймаючи до уваги усі клінічні переваги та економічно зважену ефективність, анакінра не рекомендується для лікування РА, за виключенням використання у контрольованих, тривалих клінічних дослідженнях.*

R26 Якщо різко перервати лікування пацієнтів з РА, які у даний час приймають анакінру, їх самопочуття може погіршитися. Тому, терапія анакінрою повинна продовжуватися до прийняття пацієнтом разом з консультантом рішення про припинення прийому препарату.*

R27 Не рекомендується комбінована терапія РА анакінрою та інгібіторами ФНП- α .

* Ця рекомендація наведена з ‘Anakinra for rheumatoid arthritis’. NICE technology appraisal 72. ГРН переглянула доказову базу для анакінри, але залишила рекомендації без змін.

Коментар робочої групи

На момент створення даної адаптованої клінічної настанови в Україні зареєстровано 5 лікарських засобів біологічних агентів, які призначаються для лікування РА: інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт (інгібітори ФНП- α), тоцилізумаб (інгібітор ІЛ-6), ритуксимаб (анти-CD-20).

Інгібітори ІЛ-1 в Україні не зареєстровані, тобто даний розділ не може прийматися до уваги при призначенні хворому на РА терапії біологічними агентами.

На момент створення Клінічної настанови NICE пункт 7.3 “Біопрепарати” було доповнено щодо використання Тоцилізумабу у хворих з РА (Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). – NICE. - Feb. 2012. - TA247):

1. Тоцилізумаб в комбінації з метотрексатом рекомендується в якості опції для лікування ревматоїдного артриту у дорослих, якщо:

- відповідь на хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати (БПЗП) є незадовільною і Тоцилізумаб використовується так, як описано для лікування з використанням інгібіторів ФНП - адалімумаб, інфліксимаб, етанерцепт для лікування ревматоїдного артриту (Настанова з оцінки технології NICE 130), зокрема стосовно рекомендацій щодо активності захворювання та вибору методу лікування, або

- відповідь на БПЗП та інгібітор ФНП є незадовільною і хворий не може отримати ритуксимаб через протипоказання до ритуксимабу, або тому, що прийом ритуксимабу було припинено через несприятливі події, і Тоцилізумаб використовується так, як описано для лікування з використанням інгібіторів ФНП - адалімумаб, інфліксимаб, етанерцепт для лікування ревматоїдного артриту після невдалого застосування інгібітору ФНП (настанова з оцінки технології NICE 195), зокрема стосовно рекомендації щодо активності захворювання, або

- відповідь на один або більше інгібіторів ФНП та ритуксимабу є незадовільною

- та виробник надає Тоцилізумаб зі знижкою, що є частиною схеми переходу хворого на нову схему лікування.

2. Пацієнти, які в даний час отримують Тоцилізумаб для лікування ревматоїдного артриту та не відповідають критеріям, зазначеним у п.1, повинні мати можливість продовжувати лікування, поки вони та їх лікарі не вважатимуть за доцільне його припинити.

7.4. КОНТРОЛЬ СИМПТОМІВ

7.4. А Анальгетики

7.4.1. Вступ (клінічні аспекти)

Коли хворих на РА просять визначити пріоритети у лікуванні хвороби, на першому місці майже завжди опиняється полегшення болю. Біль є основною ознакою запалення, тому адекватний контроль хвороби означає також звільнення від больових відчуттів багатьох хворих на РА. Однак, не всім хворим вдається полегшити симптоми, або вони можуть відчувати механічний біль через пошкодження суглобів або оточуючих структур. Анальгетики використовуються усіма хворими на РА у той чи інший час протягом хвороби. Основними питаннями є:

- Чи допомагають анальгетики для зняття болю при РА?
- Чи є побічні ефекти від прийому анальгетиків, які можуть бути проблемою для хворих на РА?
- Чи допомагає додавання анальгетиків до інших знеболюючих (переважно НППЗ) краще контролювати больові відчуття?
- Чи кращі анальгетики порівняно з НППЗ щодо певних аспектів контролю болю?
- Чи існують докази, які б обґрунтовували доцільність використання низьких доз антидепресантів у хворих з РА, базуючись на їх використанні при лікуванні інших хвороб, пов'язаних з хронічним болем?

7.4.2. Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Був проведений пошук досліджень, в яких досліджували ефективність та безпечність анальгетиків, базуючись на полегшенні симптомів, покращенні функціональних можливостей та якості життя пацієнтів з ранньою та розгорнутою стадіями ревматоїдного артриту. Через велику кількість досліджень анальгетиків, роботи включали відповідно до наступних критеріїв: об'єктом виступали хворі з Великобританії; якщо вибірка була змішаною, доля РА повина була складати >75%, або повинна була бути виділена окрема підгрупа РА для аналізу; розмір вибірки для опіатів чи порівнянь опіат-парацетамол повинен був становити >50; для порівнянь антидепресантів – були виключені роботи, в яких пацієнти вже мали депресію або приймали дози антидепресантів більші за ті, що використовуються в клінічній практиці для анальгезивного ефекту.

Були знайдені 8 досліджень³²⁴⁻³³¹, які відповідали критеріям. Були знайдені дослідження, в яких досліджували опіати, опіати + парацетамол, НППЗ + парацетамол, антидепресанти та інші анальгетики (нефопам). Не було знайдено досліджень, в яких досліджували лише парацетамол. Усі дослідження були добре методично обґрунтовані.

ЗАУВАЖЕННЯ: в усіх знайдених дослідженнях пацієнти мали або розгорнуту стадію РА, або тривалість хвороби вказана не була, не було знайдено жодного дослідження, в яких приймали участь пацієнти з ранньою стадією РА.

- *Опіати та опіати-парацетамол*

Було знайдене 1 РКД³²⁴ та два дослідження серії випадків (проспективні)^{325,326}, які відповідали критеріям для опіатів та анальгетиків, які містять опіати-парацетамол.

РКД³²⁴ було подвійним сліпим дослідженням у паралельних групах, в яких досліджували використання опіатів чи анальгетиків, які містять опіати-парацетамол, для лікування пацієнтів з розгорнутою стадією РА, або з РА, тривалість якого не була вказана. Порівнювали 2 різні гілки (кодеїн 90мг/день + парацетамол 1500 мг/день + диклофенак 50мг раз/день у порівнянні з диклофенаком 100 мг/день) у 60 пацієнтів з РА протягом 7-денної фази лікування.

У двох дослідженнях серії випадків³²⁵ досліджували фентаніл (трансдермально) та порівнювали результати лікування з вихідним рівнем. В першому дослідженні серії випадків³²⁵ обстежено 104 пацієнтів (тривалість хвороби не вказана), що приймали участь у фазі лікування тривалістю 28 днів, в другому 226 пацієнтів з розгорнутою стадією РА приймали участь у фазі лікування тривалістю 30 днів та 12 місяців.

- НППЗ + парацетамол

Були знайдені 2 РКД^{327,328} (обидва подвійні сліпі, ІТТ аналіз відсутній, N=20 пацієнтів), в яких досліджували НППЗ + парацетамол. Перше РКД³²⁸ було дослідженням у паралельних групах, в яких порівнювали 2 різні гілки лікування (індометацин 50мг/день + парацетамол 4г/день у порівнянні з індометацином 150 мг/день) протягом фази лікування, тривалістю 4 тижні. Друге РКД³²⁷ було перехресним дослідженням, в якому порівнювали 6 різних гілок дослідження (напроксен 500 мг/день, 1000мг/день чи 1500 мг/день + парацетамол 4г/день у порівнянні з напроксом 500мг/день, 1000мг/день чи 1500 мг/день) протягом фази лікування тривалістю 2 тижні.

- Антидепресанти

Були знайдені два РКД^{329,331} (обидва подвійні сліпі, ІТТ аналіз відсутній, тривалість хвороби не вказана), в яких досліджували анальгетичний ефект антидепресантів. Перше РКД³²⁹ було перехресним дослідженням, в якому приймали участь 256 пацієнтів та порівнювалися 3 гілки: амітриптилін (1мг/кг/день протягом 3 днів, потім 1,5мг/кг/день) у порівнянні з тразодоном (1,5 мг/кг/день протягом 3 днів, потім 3 мг/кг/день) та у порівнянні з плацебо протягом фази лікування, тривалістю 7 тижнів. Друге РКД³³¹ було дослідженням у паралельних групах, в якому приймали участь 36 пацієнтів та порівнювалися 2 гілки: амітриптилін (25мг/день для першого тижня, потім 50 мг/день протягом 2-го тижня, і 75 мг/день надалі) у порівнянні з плацебо протягом фази лікування тривалістю 12 тижнів.

- Інші анальгетики

Було знайдене 1 РКД³³⁰, в якому досліджували інші анальгетики. РКД було подвійним сліпим, перехресним дослідженням (ІТТ аналіз проведений не був), в якому приймали участь 27 пацієнтів з розгорнутою стадією РА та порівнювали нефопам 180 мг/день та плацебо протягом фази лікування тривалістю 4 тижні.

7.4.3. Визначення ефективності витрат

Не було знайдено досліджень, присвячених визначенню ефективності витрат.

7.4.4. Клінічні результати

Опіати та опіати-парацетамол

Симптоми, функція, якість життя, загальна оцінка самопочуття

- В 1 РКД³³² було виявлено, що опіат Sativex достовірно краще ніж плацебо щодо: DAS, біль при рухах та у спокої, якість сну та SF-MPQ. Не було виявлено достовірної різниці стосовно ранкової скутісті та SF-MPQ показників загального болю у даний момент ті інтенсивності болю у даний момент. Рівень 1+
- В одному РКД³²⁴ продемонстровано відсутність різниці між кодеїном + парацетамол + диклофенак у порівнянні з диклофенаком щодо: біль (ВАШ), ранкова скутість, індекс Річі, оцінка пацієнтом ефективності, оцінка лікарем переносимості та кількість прокидань уночі по шкалі недієздатності. Рівень 1+

- В одному проспективному дослідженні ³²⁶ було виявлено, що лікування фентанілом (трансдермально) у порівнянні з початковими показниками достовірно краще впливає на наступні показники: ADLs, соціальна активність, інтенсивність болю, проблеми зі сном через біль, якість сну, задоволення лікуванням болю через 30 днів; покращення загального самопочуття через 30 днів та задоволеності, інтенсивності болю, ADLs та соціальної активності зберігалось стабільними через 12 місяців та 85% симптомів зникли наприкінці дослідження. Рівень 3
- В одному проспективному дослідженні ³²⁵ було виявлено, що лікування фентанілом (трансдермально) у порівнянні з початковими показниками достовірно краще впливає на наступні показники: контроль болю, біль за WBPI, біль, зазначений у щоденнику пацієнта, оцінка лікування пацієнтом, бал по шкалі НАQ, та компонентам НАQ стосовно прийому їжі, активності та підйомів. Рівень 3

Використання препаратів невідкладної терапії, відмови від участі та побічні ефекти

- В 1 РКД³²² було виявлено, що опіат Sativex достовірно краще ніж плацебо стосовно: відмови від участі через побічні ефекти та серйозні побічні ефекти, та має такий же вплив на нудоту та болі пов'язані з артритом. Рівень 1+
- В одному РКД³²⁴ була продемонстрована невірогідна різниця між кодеїном + парацетамол + диклофенак у порівнянні з диклофенаком у впливі на наступні показники: побічні ефекти та відмови через побічні ефекти. Рівень 1+
- В одному проспективному дослідженні ³²⁵ було виявлено, що серед пацієнтів, які отримували лікування фентанілом (трансдермально), 27% відмовилися від участі через побічні ефекти, 65% мали побічні ефекти, але серйозні побічні ефекти були відсутні. Рівень 3
- В одному проспективному дослідженні ³²⁶ було виявлено, що серед пацієнтів, які приймали лікування фентанілом (трансдермально), 17% мали побічні ефекти, 10% відмовилися від участі через побічні ефекти і 40% використовували препарати невідкладної терапії. Рівень 3

НППЗ + парацетамол

- В одному РКД³²⁸ була виявлена невірогідна різниця між індометацином + парацетамол та індометацином окремо у впливі на наступні показники: ранковий біль (ВАШ), нічний біль, ранкова скутість, рухливість суглобів, оцінка пацієнтом терапевтичної ефективності та суглобовий індекс Річі. У двох групах були подібні значення швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білку та число побічних ефектів. Рівень 1+
- В одному РКД³²⁷ було виявлено, що Напроксен в дозі 500мг/день + парацетамол достовірно краще ніж Напроксен (500, 1000 та 1500 мг/день) впливає на наступні показники: суглобовий індекс, біль у суглобах, ранкова скутість та загальна оцінка активності хвороби. Була виявлена невірогідна різниця стосовно ADLs. Рівень 1+
- В тому ж РКД³²⁷ було виявлено, що Напроксен в дозі 1000 мг/день + парацетамол достовірно краще ніж Напроксен (500, 1000 та 1500 мг/день) впливає на наступні показники: кількість болючих суглобів (Річі); ранкова скутість; біль у спокої та при рухах (ВАШ) та загальна оцінка активності хвороби. Рівень 1+
- В тому ж РКД³²⁷ було виявлено, що Напроксен в дозі 500 мг/день + парацетамол достовірно краще ніж Напроксен (1000 мг/день) впливає на наступні показники: кількість побічних ефектів. Більш того, побічні ефекти були достовірно пов'язані з дозою напроксену. Рівень 1+

Коментар робочої групи:

Sativex – торгова назва лікарського засобу з діючою речовиною екстракт конопель (канабіс), який призначається для лікування спастичних станів при розсіяногму склерозі. Станом на 01.11.2013р. в Україні лікарські засоби, що містять канабіс, не зареєстровані.

Антидепресанти

- В одному РКД³²⁹ було виявлено, що амітриптилін достовірно краще ніж плацебо впливає на наступні показники: інтенсивність болю, найвища інтенсивність болю, кількість болючих суглобів, сумарний рейтинг вираженості болю та чутливості суглобів, але різниця у показнику найменшого болю (ВАШ) виявилась невірогідною. Невірогідною також виявилась різниця в обмеженні фізичних можливостей. Рівень 1+
- В тому ж РКД³²⁹ було виявлено, що тразодон достовірно краще ніж плацебо впливає на стан депресії. Однак, була виявлена невірогідна різниця для показників найменш інтенсивного болю (ВАШ) та обмеження фізичних можливостей. Рівень 1+
- В одному РКД³³¹ була виявлена несуттєва різниця між амітриптиліном та плацебо на 12 тижні у показниках болю та болючості суглобів. Між групами були подібні показники у: загальній кількості відмов (N=4), кількості відмов через побічні ефекти (N=2 та N=3 відповідно) та кількості відмов через недостатню ефективність (N=2 та N=1 відповідно). Рівень 1+

Інші анальгетики

- В одному РКД³³⁰ було виявлено, що нефопам достовірно краще ніж плацебо впливає на наступні показники: біль, ранкова скутість, сила стискання, болісність суглобів. Однак, він викликав більшу кількість побічних ефектів, а різниця у швидкості осідання еритроцитів була недостовірною. Рівень 1+

7.4.5. Висновки

- Було знайдено лише кілька клінічних досліджень анальгетиків при РА, виконаних на належному рівні. Більшість досліджень були короткотривалими, в деяких була невелика вибірка учасників.
- Багато анальгетиків є корисними для симптоматичного лікування РА (зниження болю, кращий сон, покращення щоденної активності, соціальної активності, задоволення препаратом)^{325,326, 330,332}
- Анальгетики добре переносяться^{325,326,332}
- В деяких дослідженнях демонструється зменшення симптомів «запалення», таких як ранкова скутість та сила стискання^{324,330}
- Амітриптилін (у достатньо великих дозах) успішно знижує набряк суглобів, покращує настрої та полегшує відчуття хронічної втоми³²⁹
- Відсутні докази, які б підтверджували корисність низьких доз амітриптиліна протягом 3-місячного дослідження³³¹
- Диклофенак 100 мг не має переваг над комбінацією диклофенак 50 мг + парацетамол + кодеїн³²⁴
- Індометацин 150мг не має переваг над комбінацією індометацин 50мг + парацетамол³²⁸
- Додавання парацетамолу до напроксену дозволяє краще контролювати біль³²⁷.

7.4.6. Обґрунтування рекомендацій

Не зважаючи на те, що доказів користі анальгетиків при РА небагато, ГРН вважає, що існуючих даних достатньо для того, щоб підтвердити їх ефективність у контролі болю, і тому вони можуть бути рекомендовані, якщо інші підходи виявилися неефективними щодо знеболення. Крім того, зважаючи на необхідність прийому НППЗ та інгібіторів ЦОГ-2 в найнижчих ефективних дозах та протягом найкоротших проміжків часу (див. рекомендацію 29), варто підкреслити, що анальгетики можуть вважатися одним із шляхів для зниження використання цих препаратів.

ГРН також відмітила, що незважаючи на широке використання низьких доз антидепресантів у клінічній практиці для лікування болю та порушень сну у пацієнтів з РА, відсутні докази, які б це підтвердили, за виключенням свідочств самих пацієнтів та їх лікарів. Для вивчення цього питання рекомендується проведення подальших досліджень.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R28 Анальгетики (наприклад, парацетамол, кодеїн чи комбіновані препарати) можуть бути запропоновані хворим на РА, яким не вдається досягти адекватного контролю болю, щоб знизити їх потребу у тривалому лікуванні нестероїдними протизапальними засобами (НППЗ) чи інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

7.4. В Нестероїдні протизапальні засоби (НППЗ)

7.4.8. Вступ (клінічні аспекти)

НППЗ (наприклад, ібупрофен, диклофенак, напроксен) та інгібітори ЦОГ-2 (наприклад, рофекоксиб, целекоксиб та еторикоксиб) мають протизапальні та анальгезивні властивості, багато хворих на РА можуть підтвердити їх ефективність щодо симптомів захворювання. Так, якість життя багатьох хворих суттєво погіршилася би при неможливості продовження лікування НППЗ, які вони можуть потребувати у значних дозах протягом багатьох років. Дані, які б підтверджували модифікуючий вплив НППЗ на перебіг РА, відсутні, ці препарати мають виключно симптоматичну дію.

Вже досить давно стало зрозумілим, що НППЗ мають значні недоліки, а саме були отримані докази їх високої токсичності, особливо по відношенню до шлунково-кишкового тракту, а також по відношенню до інших систем (ниркова недостатність, погіршення перебігу астми), їх взаємодії з іншими препаратами, які часто призначаються (варфарин, діуретики, інгібітори АПФ). Для зменшення смертності через побічні ефекти з боку ШКТ були розроблені селективні інгібітори ЦОГ-2, існують докази, які підтверджують їх переваги щодо впливу на ШКТ. Однак інгібітори ЦОГ-2 можуть призводити до дисбалансу у співвідношення простагліцину та тромбоксану, а також приводять до підвищення рівнів серцево-судинної захворюваності та смертності. В дослідженні VIGOR були продемонстровані чіткі та ранні розходження між рофекоксибом та напроксеном у здатності викликати побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, і, врешті, виникла необхідність відмінити рофекоксиб через переважання токсичності над його ефективністю. Дані по целекоксибу є неоднозначними, у деяких дослідженнях був виявлений підвищений серцево-судинний ризик, в інших дослідженнях та обзорах підтверджено відсутність підвищення ризику. В дослідженні MEDAL була продемонстрована відсутність впливу прийому еторикоксибу на ризики серцево-судинної смертності у порівнянні зі звичайними НППЗ, однак інгібітор ЦОГ-2 асоціювався зі збільшенням виразності периферичних набряків та гіпертензії. Останні дослідження свідчать про підвищення серцево-судинного ризику при прийомі усіх НППЗ, незалежно від їх ЦОГ-2 специфічності, і регуляторні органи в усьому світі наголошують на потребі у додатковій увазі перед використанням цих препаратів. Тому, слід вважати, що усі НППЗ та інгібітори ЦОГ-2 мають однаковий вплив на серцево-судинний ризик.

Приймаючи до уваги викладені факти, було б зрозумілим, якби пацієнти уникали прийому НППЗ та інгібіторів ЦОГ-2, але це означало б відмову від препаратів, які дозволяють ефективно контролювати симптоми захворювання. Звичайно, слід пересвідчитися, що хворим на РА не протипоказані ці препарати з будь-якої причини. Якщо їх використання є виправданим, відповідно до існуючих рекомендацій від регуляторних органів, слід використовувати найнижчі дози протягом найкоротшого часу. Це також стосується використання препаратів, для яких не доведена їх роль у лікуванні самої хвороби. На ранніх стадіях РА можуть знадобитися високі дози НППЗ для симптоматичного лікування, але якщо необхідність в таких препаратах зберігається, це є свідченням того, що контроль над хворобою є недостатнім. Свідченнями ефективності DMARD є зниження необхідності в НППЗ, що необхідно регулярно перевіряти під час хвороби.

ГРН мала завдання поновити дані існуючого аналізу інгібіторів ЦОГ-2, розглянути висновки, зроблені колегами в Настанові NICE щодо остеоартрозу, та визначити чи

призводять фактори, пов'язані з різницею у ефективності чи токсичності, до висновків, які не співпадають з висновками щодо остеоартрозу. Основними питаннями були:

- Яка клінічна та економічна ефективність НППЗ та ЦОГ-2 у зниженні симптомів РА?
- Які ризики пов'язані з використанням НППЗ та ЦОГ-2 при РА?
- Чи існують відмінності у клінічній та економічній ефективності, а також токсичності НППЗ та ЦОГ-2 при лікуванні РА?
- Чи існують відмінності між окремими препаратами в межах класу у токсичності, клінічній та економічній ефективності при лікуванні РА?
- Чи є комбінація НППЗ з інгібіторами протонної помпи більш економічно обґрунтованою, ніж інгібітори ЦОГ-2?
- Чи існують обставини, при яких комбінація інгібіторів протонної помпи та інгібіторів ЦОГ-2 буде економічно обґрунтованою при лікуванні РА?

7.4.9. Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчали ефективність та безпечність НППЗ та інгібіторів ЦОГ-2 у покращенні симптомів, функціональних можливостей та якості життя пацієнтів з ранньою та розгорнутою стадіями РА. Дослідження інгібіторів ЦОГ-2 обирали у відповідності з критеріями, які використовувалися NICE НТА для ЦОГ-2³³³, оскільки метою даного керівництва було переглянути НТА. Враховували усі дослідження, опубліковані після завершенні аналізу НТА. Критерії відбору:

1. ЦОГ-2: целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам та етодолак
2. Компаратори: плацебо, НППЗ, інші ЦОГ-2
3. Дози: дозволені щоденні дози – целекоксиб (200-400 мг), рофекоксиб (не вказана для РА), мелоксикам (15 мг) та етодолак (600 мг)
4. Тривалість лікування: ≥ 4 тижні
5. Тип дослідження: РКД/ дослідження серії випадків/мета-аналіз (дослідження рівня 1)
6. Розмір досліджень: $N > 50$ в кожній гілці
7. Вибірка: РА (будь-яка тривалість), будь яка країна.

Дослідження, в яких вивчали рофекоксиб, виключали, оскільки даний препарат більше не має ліцензії у Великобританії.

Через велику кількість робіт, присвячених НППЗ та ЦОГ-2, не перерахованих в аналізі, вибирали лише РКД та мета-аналізи, опубліковані після 1997 року, в яких приймали участь хворі з Великобританії, якщо вибірка була змішаною, доля РА повинна була складати $>75\%$, або повинна була бути виділена окрема підгрупа для РА, та проводилися наступні порівняння: НППЗ чи ЦОГ-2 у порівнянні з плацебо, анальгетики чи НППЗ (інші або ті ж НППЗ, включаючи різні способи прийому та дозування). В деяких дослідженнях, присвячених ЦОГ-2, також були гілки, присвячені порівнянню НППЗ та плацебо, тому вони також були включені до аналізу.

Було знайдено 12 досліджень, які відповідали критеріям (11 РКД та одне продовження РКД)³³⁴⁻³⁴⁶. Одне з РКД було опубліковане у вигляді 2 окремих робіт^{343,345}, в яких наводилися різні результати, тому ці дослідження враховувалися як одне. Однак посилання відбувається на обидві частини досліджень. Одне з досліджень³⁴⁶ було продовженням вже включеного дослідження³³⁸ та було включене окремо. Два дослідження^{335,336} були виключені через методологічні недоліки.

ЗАУВАЖЕННЯ: в усіх знайдених дослідженнях приймали участь пацієнти з розгорнутою стадією РА, не було знайдено жодного дослідження, де приймали участь пацієнти з ранньою стадією РА.

ЦОГ-2 селективні препарати (поновлення результатів аналізу NICE)

Був знайдений один мета-аналіз³³⁵ та одне РКД³³⁶, які відповідали критеріям для поновлення даних NICE з ЦОГ-2 у хворих на РА. Обидва дослідження^{335,336} були виключені через методологічні обмеження (гетерогенність в мета-аналізі, РКД не було сліпим, ІТТ аналіз проведений не був), тому жодне з досліджень не було включено для поновлення результатів аналізу NICE.

Інші ЦОГ-2

Були знайдені 2 РКД^{337,338} та одне продовження РКД³⁴⁶, в яких вивчали інші ЦОГ-2 при РА. Обидва РКД були методологічно правильними, рандомізованими дослідженнями у паралельних групах з фазою лікування тривалістю 12 тижнів. В першому РКД³³⁷ вивчали ЦОГ-2 у 891 пацієнтів з розгорнутою стадією РА. В дослідженні порівнювали 3 різні гілки (еторикокиб 90 мг, напроксен 1000 мг та плацебо). Гілка, в якій порівнювали напроксен та плацебо, буде описана в розділі про НППЗ. В другому РКД³³⁸ вивчали ЦОГ-2 у 816 пацієнтів з розгорнутою стадією РА. В дослідженні порівнювали 3 різні гілки (еторикокиб 90 мг, напроксен 1000 мг та плацебо). Гілка, в якій порівнювали напроксен та плацебо, буде описана в розділі про НППЗ. В продовженні РКД наведені результати серед пацієнтів, які приймали еторикокиб 90 мг у порівнянні з напроксом 1000 мг протягом усього дослідження та його продовження (121 тиждень).

НППЗ

Були знайдені 9 РКД^{334,337-345}, в яких досліджували НППЗ при РА. Три з цих РКД^{334,337,338} були включені в розділ ЦОГ-2, але в них додатково порівнювалися НППЗ та плацебо, тому ці порівняння включені в даний розділ. Одне з цих РКД було опубліковане у вигляді 2 окремих робіт^{343,345}, в яких наводилися різні результати, тому ці дослідження враховувалися як одне. Однак посилання відбувається на обидві частини досліджень.

Усі 9 РКД були рандомізовані, подвійні сліпі, достатньо великі (від N=346 до N=1149) дослідження у паралельних групах, в яких порівнювали напроксен 1000 мг (500 мг двічі/день) та плацебо у пацієнтів з розгорнутою стадією РА протягом фази лікування, тривалістю 12 тижнів (за виключенням 1 РКД – Geussens et al.³³⁴, в якому фаза лікування тривала 26 тижнів, та 1 РКД – Krug et al.³⁴², в якому напроксен порівнювався з набуметоном). В деяких дослідженнях були гілки, в яких досліджувався ЦОГ-2, які були включені до попереднього розділу, присвяченого ЦОГ-2, або стосувалися ЦОГ-2, які не мають ліцензії у Великобританії. Методологічні обмеження РКД: усі, крім одного мали рівень 1+, оскільки були подвійними сліпими, але ІТТ аналіз проведений не був. Останнє дослідження отримало рівень 1++, оскільки було сліпим та авторами був проведений ІТТ аналіз.

7.4.10 Визначення ефективності витрат

У роботі Brown et al.³⁴⁷ був проведений системний огляд економічної оцінки ЦОГ-2 препаратів. В огляді були знайдені 9 робіт, які включалися до оцінки. Був проведений пошук робіт, в яких проводилася економічна оцінка ефективності після аналізу NICE, але такі роботи були відсутні.

7.4.11 Клінічні доказові положення

ЦОГ-2 селективні препарати (поновлення даних)

Відсутні дослідження, які б поновили результати аналізу NICE.

Інші ЦОГ-2

Таблиця 7.43. Симптоми				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
2 РКД ^{337,338} Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Болючі та набряклі суглоби, біль (ВАШ), пацієнти, які досягли ACR20	Еторикоксиб (1 РКД усі $p < 0,001$, 1 РКД усі $p < 0,01$)
1 РКД та його продовження ^{338,346} Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з напроксеном	12 тижнів	Болючі та набряклі суглоби, біль (ВАШ), пацієнти, які досягли ACR20 до 12 тижня	Еторикоксиб (усі $p < 0,01$, крім набряклих суглобів, $p = 0,05$)
		121 тиждень	Болючі та набряклі суглоби	NS

Таблиця 7.44. Функція				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
2 РКД ^{337,338} Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Бал по шкалі HAQ / модифікованій шкалі HAQ	Еторикоксиб (1 РКД усі $p < 0,001$, 1 РКД усі $p < 0,01$)
1 РКД ³³⁷ Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з напроксеном	12 тижнів	Бал по шкалі HAQ	NS
1 РКД ³³⁸ Рівень 1+		12 тижнів	Бал по модифікованій шкалі HAQ	Еторикоксиб ($p < 0,01$)

Таблиця 7.45. Загальна оцінка				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
2 РКД ^{337,338} Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Загальна оцінка активності хвороби пацієнтом та лікарем	Еторикоксиб ($p < 0,001$)
1 РКД ³³⁷ Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з напроксеном	12 тижнів	Загальна оцінка активності хвороби пацієнтом та лікарем	NS
1 РКД та його продовження ^{338,346}		12 тижнів	Загальна оцінка активності хвороби пацієнтом та лікарем	Еторикоксиб ($p < 0,01$)
Рівень 1+		121 тиждень	Загальна оцінка активності хвороби пацієнтом та лікарем	NS

Таблиця 7.46. Біохімічні маркери				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
2 РКД ^{337,338} Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з плацебо	12 тижнів	С-реактивний білок	Еторикоксиб (1 РКД $p < 0,05$, 1 РКД $p < 0,01$)
2 РКД ^{337,338} Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з напроксеном	12 тижнів	С-реактивний білок	NS

Таблиця 7.47. Відмови від участі				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКД ³³⁷ Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Відмови через недостатню ефективність; загальна кількість відмов	Еторикоксиб (1 РКД $p<0,001$, 1 РКД $p<0,01$); подібна
1 РКД ³³⁸ Рівень 1+			Загальна кількість відмов	Еторикоксиб (краще)
2 РКД ^{337,338} Рівень 1+			Відмови через побічні ефекти	NS
1 РКД ³³⁷ Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з напроксеном	12 тижнів	Відмови через недостатню ефективність; загальна кількість відмов; відмови через побічні ефекти	NS (подібна)
1 РКД ³³⁸ Рівень 1+		12 тижнів	Відмови через недостатню ефективність; загальна кількість відмов	Еторикоксиб ($p<0,01$; краще)

Таблиця 7.48. Побічні ефекти				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКД ³³⁷ Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з плацебо	12 тижнів		NS
			Кількість пацієнтів з серйозними побічними ефектами	Подібний
			Проблеми з боку ШКТ	Плацебо
			Кількість пацієнтів з побічними ефектами, пов'язаними з прийомом препарату, та гіпертензія як побічний ефект	Краще
1 РКД ³³⁸ Рівень 1+				NS
			Кількість пацієнтів з серйозними побічними ефектами	Подібний
			Диспепсія	Плацебо
			Гіпертензія	Краще
1 РКД ³³⁷ Рівень 1+	Еторикоксиб 90 мг у порівнянні з напроксеном	12 тижнів	Кількість пацієнтів з побічними ефектами, пов'язаними з прийомом препарату, серйозними побічними ефектами, проблемами з боку ШКТ та гіпертензією	Подібний
1 РКД та		12 тижнів	Диспепсія та	Подібний

Його продовження 338,346 Рівень 1+		гіпертензія	
	121 тиждень	Загальна кількість побічних ефектів	Подібний

- НПЗ

Таблиця 7.49. Симптоми				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
2 РҚД ^{337,338} Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Болючі та набряклі суглоби, біль (ВАШ), пацієнти, які досягли ACR20	Напроксен (1 РҚД усі $p<0,001$, крім набряклих суглобів, $p<0,05$; 1 РҚД $p<0,01$)
1 РҚД ³³⁴ Рівень 1+			Болючі суглоби, пацієнти, які досягли ACR20, біль (ВАШ), ранкова скутість	Напроксен (усі $p<0,05$)
			Кількість набряклих суглобів	NS
1 РҚД ³⁴⁰ Рівень 1+		26 тижнів	Кількість набряклих суглобів	Напроксен ($p<0,05$)
		13 та 26 тижнів	Кількість болючих суглобів, біль (ВАШ)	Напроксен ($p<0,05$; $p<0,01$)
1 РҚД ^{343,345} Рівень 1+		12 тижнів	Болючі суглоби, пацієнти, які досягли ACR20, біль (ВАШ), ранкова скутість	Напроксен (усі: $p<0,05$)
1 РҚД ³³⁹ Рівень 1+		12 тижнів	Пацієнти, які досягли ACR20, зниження кількості болючих суглобів, біль (ВАШ), ранкова скутість	Напроксен ($p\geq 0,05$, $p<0,001$)
1 РҚД ³⁴¹ Рівень 1+	12 тижнів	Кількість болючих суглобів, кількість набряклих суглобів, пацієнти, які досягли ACR20, ACR-N, біль (ВАШ), ранкова скутість	Напроксен (усі: $p\geq 0,001$)	
1 РҚД ³⁴¹ Рівень 1+	12 тижнів	Пацієнти, які досягли ACR20, зниження кількості болючих суглобів, рахунок болючих суглобів	Напроксен ($p\geq 0,001$; $p=0,03$)	
1 РҚД ³⁴² Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з набуметеном	12 тижнів	Зміна кількості болючих, набряклих суглобів, біль (ВАШ), бал по AIMS2, клінічні зміни кількості уражених суглобів (?50% зменшення), клінічні зміни кількості болючих, набряклих суглобів	NS

Таблиця 7.49. Симптоми				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
			(≥50% зменшення), бал по RADAR	

Таблиця 7.50. Функція				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
4 РКД ^{337,338} Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Бал по НАQ чи модифікованому НАQ	Напроксен (2 РКД p≤0,001, 1 РКД, p<0,01; 1 РКД p<0,05)
1 РКД ³⁴⁰ Рівень 1+		13 та 26 тижнів		

Таблиця 7.51. Загальна оцінка				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
7 РКД ^{337,338, 340, 339,341,344} Рівень 1+ та ³³⁴ Рівень 1++	Напроксен у порівнянні з плацебо	Усі 12 тижнів (крім Geusens ³⁴⁰ – 13 та 26 тижнів)	Загальна оцінка активності хвороби пацієнтом та лікарем	Напроксен (3 РКД p≤0,001; 1РКД p<0,01; 1 РКД p<0,05; 1 РКД p<0,01) 13 тижнів та p<0,05 26 тижнів)
1 РКД ^{343,345} Рівень 1+		12 тижнів		
1 РКД ³⁴² Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з набуметоном	12 тижнів	Загальна оцінка активності хвороби пацієнтом та лікарем	NS

Таблиця 7.52. Якість життя				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКД ³⁴¹ Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з плацебо	12 тижнів	PTSS, фізичний компонент SF-36 (усі домени, крім загального стану здоров'я), психологічний компонент SF-36 (усі домени, крім рольового-емоційного)	Напроксен (p≤0,001; p≤0,001; p<0,01)
1 РКД ^{343,345} Рівень 1+		12 тижнів	Фізичний компонент SF-36 (усі домени), психологічний компонент SF-36 (усі домени)	Напроксен (p<0,01; p<0,05)

Таблиця 7.52. Біохімічні маркери				
Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКД ³³⁸ Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з	12 тижнів	C-реактивний білок	Напроксен (p<0,01)

7 РҚД ^{337,339,340,341,343-345} Рівень 1+ та ³³⁴ Рівень 1++	плацебо	Усі 12 тижнів (крім Geusens ³⁴⁰ – 13 та 26 тижнів)	C-реактивний білок	NS
---	---------	---	--------------------	----

Таблиця 7.54. Відмови від участі

Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
5 РҚД ^{337,343,345,339,341} Рівень 1+ та ³³⁴ Рівень 1++	Напроксен у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Відмови через недостатню ефективність	Напроксен (усі достовірні, крім Gibofsky = краще)
		26 тижнів		Напроксен (краще)
		2 РҚД ^{338,343,345} Рівень 1+	12 тижнів	Загальна кількість відмов
1 РҚД ³³⁷ Рівень 1+	26 тижнів	Подібний		
1 РҚД ³⁴⁰ Рівень 1+		Напроксен (краще)		
4 РҚД ^{337,338,343,345} Рівень 1+ та ³³⁴ Рівень 1++		12 тижнів	Відмови через побічні ефекти	NS
		1 РҚД ³⁴¹ Рівень 1+		Плацебо (краще)
		1 РҚД ³⁴⁰ Рівень 1+		Напроксен (краще)
		1 РҚД ^{343,345} Рівень 1+		Плацебо (краще)
1 РҚД ³⁴² Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з набуметоном	12 тижнів	Відмови через недостатню ефективність	Подібний
			Відмови через побічні ефекти, пов'язані з лікуванням та загальне число відмов	NS

Таблиця 7.55. Побічні ефекти

Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування	
3 РҚД ^{337,338} Рівень 1+ та ³³⁴ Рівень 1++	Напроксен у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Побічні ефекти та серйозні побічні ефекти, пов'язані з прийомом препарату	NS	
			3 РҚД ^{339,343-345} Рівень 1+	Загальне число побічних ефектів	Плацебо (краще)
			2 РҚД ^{338,341} Рівень 1+	Диспепсія	Плацебо (краще)

1 РКД ³³⁴ Рівень 1+			1 або більше побічних ефектів	NS
1 РКД ³⁴¹ Рівень 1+		12 тижнів	Доля пацієнтів з побічними ефектами	Подібний
1 РКД ³⁴⁰ Рівень 1+		26 тижнів		Плацебо (краще)
3 РКД ³³⁷⁻³³⁹ Рівень 1+		12 тижнів	Побічні ефекти, зумовлені гіпертензією	Плацебо (краще)
3 РКД ^{341,343,345} Рівень 1+ та ³³⁴ Рівень 1++				NS або подібний
1 РКД ³⁴⁰ Рівень 1+		26 тижнів		Плацебо (краще)
1 РКД ³³⁷ Рівень 1+		12 тижнів	Проблеми з боку ШКТ	Подібний
2 РКД ³⁴³⁻³⁴⁵ Рівень 1+				Плацебо (краще)
1 РКД ³⁴⁰ Рівень 1+		26 тижнів		Плацебо (краще)
1 РКД ³⁴² Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з набуметоном	12 тижнів	Кількість пацієнтів з ≥ 1 побічним ефектом; серйозні побічні ефекти з боку ШКТ	Подібний; NS

Таблиця 7.56. Використання препаратів невідкладної допомоги

Дослідження	Тип препаратів	Спостереження	Результати	Результат – найкраще лікування
1 РКД ³³⁴ Рівень 1++	Напроксен у порівнянні з плацебо	12 тижнів	Використання препарату невідкладної допомоги	NS
1 РКД ³⁴⁰ Рівень 1+		26 тижнів	Використання препарату невідкладної допомоги	NS
1 РКД ³⁴² Рівень 1+	Напроксен у порівнянні з набуметоном	12 тижнів	Використання парацетамолу для невідкладної допомоги	NS

7.1.12. Визначення ефективності витрат

Таблиця 7.57. Інгібітори ЦОГ-2– дані з огляду Brown та аналізу ЦОГ-2, виконаного NICE

Дослідження	Країна	Компаратори	Пацієнти	Тривалість	Модель	ICER	Висновки
Svarvar 2000 ³⁴⁹	Норвегія	Целекоксиб у порівнянні з НППЗ	ОА та РА	1 рік	ACCES Аналітична модель висновків	По побічних ефектам з боку ШКТ,	Целекоксиб краще

						по кількості отриманих років життя	
Chancellor 2001 ³⁵⁵	Швейцарія	Целекоксиб у порівнянні з НППЗ	Артрит	6 місяців	Аналітична модель висновків Монте Карло	По побічних ефектам	Целекоксиб краще
You 2002 ³⁵²	Гонконг	Целекоксиб у порівнянні з НППЗ	ОА та РА	6 місяців	Аналітичний висновок	Очікувана вартість	Целекоксиб має найнижчу очікувану вартість
EI-Serag 2002 ³⁵⁶	США	Целекоксиб у порівнянні з НППЗ	Хворі, які отримували ЦОГ-I	1 рік	Аналітичний висновок	По побічних ефектом з боку верхніх відділів ШКТ	ЦОГ-2 краще у пацієнтів з високим ризиком
Spiegel 2003 ³⁴⁸	США	Целекоксиб чи рофекоксиб у порівнянні з напроксеном	ОА та РА	Життя	Аналітичний висновок	По QALY	Рофекоксиб та целекоксиб більш рентабельні у пацієнтів з високим ризиком (55000\$). Середній ризик 275000\$
Zabinski 2001 ³⁵³	Канада	Целекоксиб у порівнянні з НППЗ	ОА та РА	6 місяців	Аналітичний висновок	Очікувана вартість	Целекоксиб має нижчу очікувану вартість ніж НППЗ + H ₂ -блокатори, НППЗ + мізопростол, НППЗ + ІПІ, але дорожчий за НППЗ
Maetzel 2003 ³⁵¹	Канада	Напроксен у порівнянні з рофекоксибом, диклофенак у порівнянні з целекоксибом, ібупрофен у порівнянні з целекоксибом. Високий ризик	Оа та РА	5 років	Метод Маркова	По QALY	Середній ризик. Целекоксиб та рофекоксиб не є рентабельними (271000 кан.\$ та 125000 кан.

		є таким же, як вищевказані НПП					\$, відповідно). Високий ризик Рофеккоксиб краще напроксену + PPI. Целекоксиб краще ібупрофену + PPI
Fendrick 2002 ³⁵⁴	США	ЦОГ-2 у порівнянні з генериками НППЗ, які були змінені на безпечніші НППЗ після виникнення побічних ефектів ЦОГ-2 у порівнянні з безпечнішими НППЗ від початку лікування	Хворі, які отримували НППЗ протягом довгого часу	1 рік	Метод Маркова	По уникненню симптоматичної виразки	32000\$ на виразку, якої вдалося уникнути 57000\$ на виразку з ускладненнями, якої вдалося уникнути
Brown 2006 ³⁴⁷	Великобританія	ЦОГ-2 у порівнянні з ЦОГ-1, з дотриманням стратегій GRA (НПП, Н ₂ -блокатори та мізопростол)	ОА та РА	6 місяців	Аналітична передбачувальна модель висновків	По уникненню виразки, серйозних побічних ефектів з боку ШКТ та по кількості отриманих років життя	Середній ICER: 301£ на ендоскопічну виразку, якої вдалося уникнути 22843£ на серйозний побічний ефект та 12742£ на рік життя
Неселективні НППЗ							
McCabe 1998 ³⁵⁰	Великобританія	Набуметон, ібупрофен	ОА та РА	3 місяці	Дерево висновків	по кількості отриманих років життя	Призначається після незначних побічних ефектів: 2517£ на рік життя Перехід після незначних побічних

							ефектив: 1880£ на рік життя
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------

З десяти проаналізованих робіт єдиною економічною оцінкою ЦОГ-2, проведеною у Великобританії, була робота Brown et al.³⁴⁷, єдиним економічним дослідженням неселективних НППЗ – дослідження, проведене McCabe et al.³⁵⁰. Пряме порівняння коефіцієнтів рентабельності є неможливим через різницю у гілках порівняння, моделях оцінки, вартості та структурі системи охорони здоров'я. У трьох дослідженнях^{348,351,356} був зроблений висновок, що ЦОГ-2 є рентабельними для пацієнтів, які мають високий ризик виникнення побічних ефектів з боку ШКТ. У двох дослідженнях^{349,355} був зроблений висновок, що ЦОГ-2 має переваги над неселективними НППЗ. У двох роботах^{348,351} було з'ясовано, що ЦОГ-2 не є рентабельними для пацієнтів, які не мають підвищеного ризику виникнення побічних ефектів з боку ШКТ. В жодному з досліджень не проводиться аналіз ефективності витрат для окремої популяції хворих на РА.

7.4.13 Узагальнені результати відносно документальних доказів і таблиць

- НППЗ та інгібітори ЦОГ-2 є корисними для зменшення симптомів РА (кількість болючих та набряклих суглобів, біль (за ВАШ), ранкова скутість, припинення лікування через недостатню ефективність, досягнення ACR20, покращення у функціонуванні, загальна оцінка активності захворювання пацієнтом і дослідником).^{334,337–339,341,343–345}
- Доступні дослідження НППЗ та інгібіторів ЦОГ-2 на великій кількості пацієнтів з РА, але часто вони охоплюють відносно короткі проміжки часу, та пацієнтів, які задовольняють чисельним критеріям виключення, що робить їх у клінічній практиці лише частково репрезентативною вибіркою пацієнтів з РА.^{334,337–339,341,343–345}
- В обраних вибірках, які мають право увійти до випробувань НППЗ і ЦОГ-2, препарати зазвичай добре переносилися,³³⁴ хоча у деяких дослідженнях повідомлялося про підвищену частоту гіпертонії та диспепсії в активних групах.^{337–339,341,343–345}
- Немає доказу, який відповідав би раніше отриманому, про наявність відмінностей за ефективністю при порівнянні одних НППЗ з іншими або інгібіторами ЦОГ-2.^{337,342}
- Докази відносно економічних показників застосування інгібіторів ЦОГ-2 є суперечливими, але вони можуть бути ефективними у пацієнтів із високим ризиком ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту^{248,251,256}. Жоден із розглянутих документальних доказів не є специфічним для популяції пацієнтів з РА.

7.4.14 Обґрунтування рекомендацій

Існує доказ того, що як НППЗ, так й інгібітори ЦОГ-2, є ефективними при лікуванні симптомів РА. Користь від цих препаратів потребує порівняння зі шкідливим впливом, в основному – на шлунково-кишкову та серцево-судинну системи. Схоже, разом із тим, що дані не дозволяють припустити наявність чітких відмінностей між НППЗ та інгібіторами ЦОГ-2 за ефективністю, існують відмінності у профілі токсичності. Будуть окремі пацієнти у яких ці препарати будуть протипоказані та такі, яким слід використовувати їх з обережністю, якщо вони є переконливо ефективними. ГРН вважає, що в усіх випадках ці препарати слід використовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого проміжку часу та, скоріше, «коли це необхідно», ніж регулярно. Хоча й немає специфічного клінічного випробування на доказ цього, у клінічній практиці була визнана важливою стратегія мінімізації використання цих препаратів.

У симптоматичних пацієнтів повинен бути зроблений акцент на моніторинг активності захворювання (див. розділ 8.1), і якщо пацієнти потребують високих доз НППЗ або інгібіторів ЦОГ-2 на регулярній основі, це повинно бути розглянуто як показник того, що терапія, яка модифікує перебіг захворювання, може не працювати належним чином і, що можуть бути необхідні зміни у лікуванні.

ГРН усвідомлювала зміни, які було зроблено у NICE Technology Appraisal Guidance (Настанова NICE з оцінки технології) відносно інгібіторів ЦОГ-2 для пацієнтів з остеоартрозом (ОА), і прийняла це до уваги при внесенні поправок для пацієнтів з РА. Було вирішено, що при порівнянні популяцій пацієнтів з РА та ОА, вірогідно, ризики пов'язані із шлунково-кишковим трактом повинні бути подібними (за винятком ризику збільшеного пацієнтами з одночасно призначеними стероїдами), але ризики пов'язані із серцево-судинною системою повинні бути вищими в популяції пацієнтів з РА (див. розділ 8.2). Численні моделювання які мали місце для складення настанов щодо ОА, були розглянуті як такі, що навряд чи дуже відрізняються для популяції хворих з РА і тому, відносно потенційної користі одночасно призначених інгібіторів протонної помпи, які є важливим елементом аналізу рентабельності, слід зробити подібні рекомендації. Гелі НППЗ при РА мають набагато більш обмежене значення та доказову базу, ніж при ОА, в основному – через поліартикулярну природу захворювання. Рекомендації настанов щодо ОА, які мають відношення до цього, вважалися неприйнятними для РА.

ГРН також вирішила, що повинна бути рекомендація для пацієнтів з РА, подібна до такої для пацієнтів з ОА, які вже приймають супутній низькодозовий аспірин, у тому сенсі, що перед призначенням НППЗ або інгібіторів ЦОГ-2 повинні бути розглянуті інші анальгетики.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R29** Пероральні НППЗ та інгібітори ЦОГ-2 повинні бути використані у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого можливого періоду часу.
- R30** При призначенні лікування за допомогою НППЗ або інгібітору ЦОГ-2, спершу слід обрати стандартний НППЗ або інгібітор ЦОГ-2 (крім еторикоксибу в дозі 60 мг). У будь-якому випадку, вони повинні бути призначені одночасно з ІПП, обираючи препарат із найменшою покупною вартістю.
- R31** Всі пероральні НППЗ та інгібітори ЦОГ-2 мають знеболюючий ефект подібної інтенсивності, який, однак, відрізняється за потенційною токсичністю для шлунково-кишкового тракту, печінки, серця та нирок; тому, при виборі засобу та дози, працівник охорони здоров'я повинен брати до уваги індивідуальні фактори ризику пацієнтів, у тому числі – вік. При призначенні цих препаратів увагу слід приділити належній оцінці та/або поточному контролю цих факторів ризику.
- R32** Якщо особа з РА потребує приймання низькодозового аспірину, працівник охорони здоров'я перед заміною чи додаванням НППЗ або інгібітору ЦОГ-2 (з ІПП), якщо купання болю є неефективним або недостатнім, повинен розглянути інші анальгетики.
- R33** Якщо НППЗ або інгібітори ЦОГ-2 не забезпечують належного контролю симптомів, слід переглянути режим прийому препаратів, які модифікують перебіг захворювання.

Коментар робочої групи

До рекомендацій R30 та R31: підбір селективного за ЦОГ-2 чи неселективного НППЗ та супутньої терапії (ІПП, аспірин) має здійснюватися з урахуванням вихідних рівнів ризику з боку травної та серцево-судинної систем для конкретного хворого, що відображено в рекомендаціях Європейської мультидисциплінарної групи експертів відносно зваженого використання НППЗ при ревматичних захворюваннях, 2011р. (Burmester G. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // Ann Rheum Dis 2011; 70, N5: 818-822).

		СС ризик*	
		Низький	Високий
ШК ризик**	Низький	Неселективні НППЗ (ібупрофен/диклофенак/напроксен)	Напроксен + ІПП
		Інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, еторикоксиб) Неселективні НППЗ + ІПП	Напроксен + ІПП
	Високий	Ібупрофен/диклофенак + ІПП Целекоксиб + ІПП	Уникати будь-яких НППЗ Якщо необхідно: - диклофенак/напроксен + ІПП - Інгібітор ЦОГ-2 + ІПП

*серцево-судинний (СС) ризик: 10-річний ризик фатальних СС подій (низький <10%, високий ≥ 10%)

** шлунково-кишковий (ШК) ризик залежить від кількості ризик-факторів (події з боку верхніх відділів ШК тракту раніше, вік ≥ 65 р., постійний прийом НППЗ, супутній прийом аспірину/антикоагулянтів/глюкокортикоїдів)

Рис. Рекомендації Європейської мультидисциплінарної групи експертів щодо прийнятності використання НППЗ при ревматичних захворюваннях, 2011 р.

Вказані рекомендації передбачають кількісну градацію ШК та СС ризиків і, відповідно, виділення 6 категорій хворих. СС ризик пропонується кількісно оцінювати за відомою шкалою HeartScore Європейської асоціації кардіологів (Conroy RM, et al. Eur. Heart J. 2003; 24: 987-1003., дивись рис.), а ШК ризик – залежно від кількості супутніх факторів ризику. У хворих, які не мають ШК та СС факторів ризику, можливе застосування як класичних НППЗ, так і ЦОГ-2-специфічних інгібіторів без ІПП. За наявності будь-якого фактора ШК ризику застосування класичних НППЗ без ІПП стає неприйнятним. Хворим з низьким СС та помірним ШК ризиком (відсутність чи неускладнені події з боку верхніх відділів ШК тракту в анамнезі) слід призначати інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, еторикоксиб) або класичні НППЗ в поєднанні з ІПП. При комбінації низького СС ризику з високим ШК ризиком (зокрема, ускладнені події з боку верхніх відділів ШК тракту раніше) рекомендовано застосовувати інгібітори ЦОГ-2 разом з ІПП або ібупрофен/диклофенак в поєднанні з ІПП.

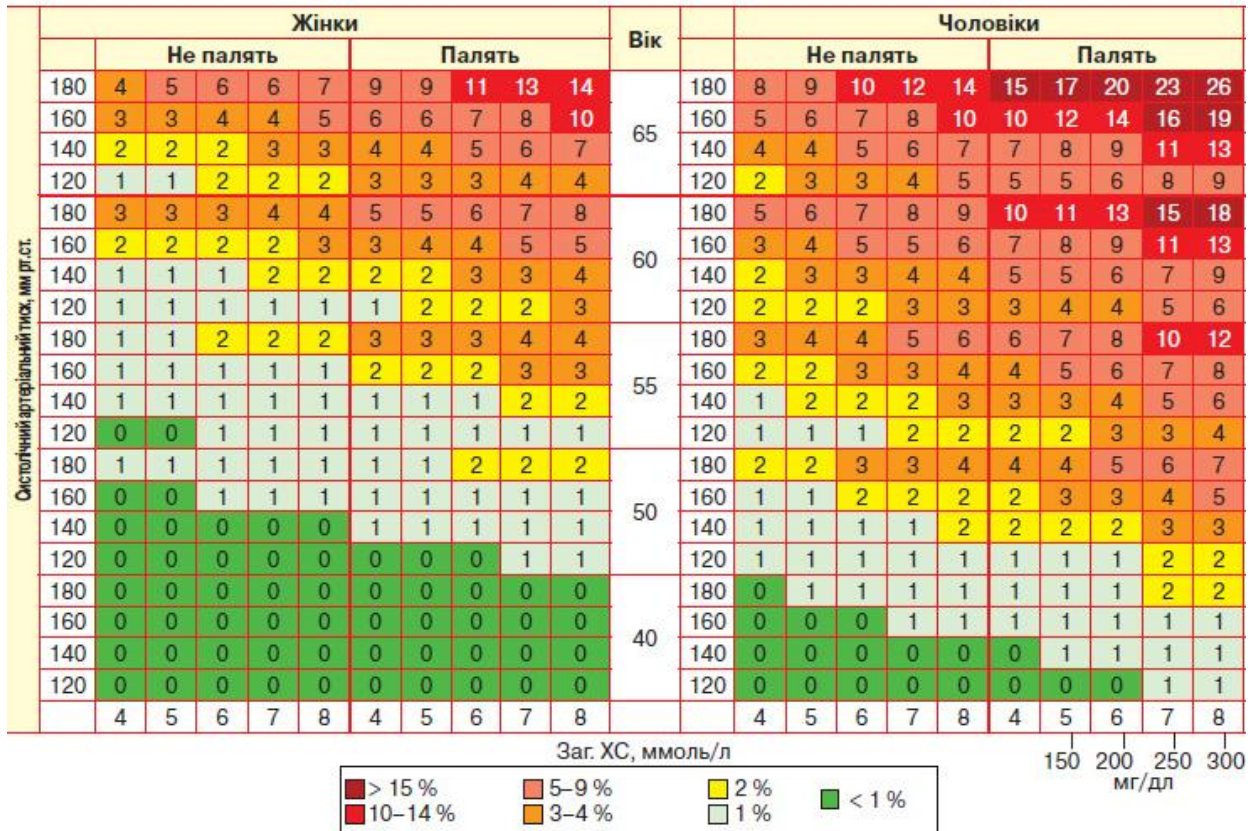


Рис. Ризик фатальних ССЗ протягом 10 років у регіонах високого ризику в Європі.

У пацієнтів з високим СС і низьким чи помірним ШК ризиком з усіх НППЗ можливе застосування тільки напроксену (має найкращий профіль СС безпеки), але в комбінації з ІПП, оскільки напроксен має несприятливий профіль ШК безпеки. При сполученні високого СС та ШК ризиків рекомендують уникати призначення будь-яких НППЗ; в разі клінічної необхідності допускається застосування інгібіторів ЦОГ-2 або диклофенака/напроксена в комбінації з ІПП. Вважається, що пацієнти з підвищеним СС ризиком за відсутності протипоказань повинні приймати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти.

Думка Європейської мультидисциплінарної групи експертів щодо хворих з високим ШК ризиком практично співпадає з висновками кокранівського огляду 39 рандомізованих клінічних досліджень по попередженню НППЗ -індукованих виразок верхніх відділів ШК тракту [Rostom A., Dube C., Wells G.A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Issue 6 - 2011 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – (4): CD002296], згідно яких у хворих високого ШК ризику з однаковим успіхом можуть застосовуватись ЦОГ-2-інгібітори чи класичні НППЗ + ІПП, хоча їх ефективність стосовно повторних виразкових кровотеч недостатня. Тому як найбезпечніша пропонується стратегія застосування ЦОГ-2-інгібітора + ІПП.

8. МОНІТОРИНГ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

8.1 Моніторинг захворювання

8.1.1 Вступ (клінічні аспекти)

Моніторинг активності хвороби при РА традиційно здійснювався суб'єктивно та базувався на інформації відносно запалення доступній для пацієнта та працівника охорони здоров'я, таких як симптоми (біль, набряклість, тривалість ранкової скутості, лихоманка, втрата ваги) та ознаки (припухання суглобів, жар та болісність). Він може бути проведений більш об'єктивно шляхом лабораторних досліджень запальної активності,

таких як С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Було визнано, що будь-яка індивідуальна оцінка активності хвороби має обмеження. Наприклад, біль виключно усвідомлюється пацієнтами та це усвідомлення знаходиться під впливом багатьох факторів, які виходять за межі активності захворювання. Маркери гострої фази можуть бути підвищені внаслідок іншої інфекційної хвороби, такої як інфекція. Жодна окрема оцінка активності хвороби задовільно не охоплює комплексність причини чи не є вільною від впливу інших оцінок, аби оцінювати лише активність РА. Тому, для використання при РА були затверджені об'єднання окремих оцінок. Більшість з них бере початок у випробуваннях, але все більше використовується у клінічній практиці для об'єктивізації процесу прийняття рішення.

З причини флуктуацій та хронічної природи РА, існує обмежена кількість інформації про вимірювання активності хвороби в окремий момент часу та свідчень того, що «площа під кривою»* існуючого запалення тісно пов'язана із пошкодженнями та втратою працездатності, які накопичуються з часом. Крім того, у вимірюванні активності захворювання немає сенсу, якщо результати ігноруються. Висока активність захворювання дозволяє припустити, що контроль захворювання є неадекватним і вимагає належної реакції. Тривала низька активність хвороби чи ремісія можуть дати можливість обережно знизити дозу медикаментів (див. рекомендацію 20). У цьому розділі розглядаються найкращі методи оцінювання існуючої на даний час активності захворювання та відповідної реакції на інформацію, яку надають ці методи.

8.1.2 Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Ми шукали дослідження що визначали, які методи оцінки поточної активності захворювання у пацієнтів з РА є найбільш ефективними (щодо ранніх та пізніх стадій захворювання). У зв'язку із великим об'ємом доказових даних, були відібрані дослідження, які стосувалися цільової групи у Великобританії та мали об'єм вибірки $N > 70$. Для статей що оцінюють випробування впорядковане за індексом активності захворювання, були включені лише ті, які розглядали сумарні бали, а для статей, що оцінюють показники активності захворювання, показники мали бути представлені у динаміці (тобто оцінки у > 2 часових проміжках). Було знайдено три РКД^{242,357,358}, один об'єднаний аналіз,³⁵⁹ 4 - серії випадків³⁶⁰⁻³⁶³, які задовольняли критеріям включення. Методологічні обмеження включених РКД полягали у наступному: об'єднаний аналіз РКД та кластерне РКД були класифіковані як 1+, оскільки всі РКД були не сліпими, але у них був здійснений ІТТ-аналіз. Інші 2 РКД, класифіковані як 1++, були сліпими і автори здійснили ІТТ-аналіз.

➤ Ранній РА

Були знайдені два РКД^{242,358} та одна серія випадків³⁶⁴. Обидва РКД були одинарними сліпими, дослідженнями у паралельних групах, в яких досліджували корегування лікування с моніторингу активності захворювання. Перше РКД²⁴² було здійснене у 111 пацієнтів, які були випадковим чином розподілені на 2 різні групи: інтенсивний моніторинг (кожного місяця) активності захворювання проти звичайного моніторингу (кожні 3 місяці) протягом 18 місяців. Друге РКД³⁵⁸ було здійснене у 299 пацієнтів, які випадковим чином були розподілені на 2 групи: інтенсивний моніторинг (кожного місяця) 20% відповіді проти звичайного моніторингу (кожні 3 місяці) протягом 2 років. У дослідженні серії випадків³⁵⁸ вивчали моніторинг активності захворювання протягом принаймні 3 років у 110 пацієнтів.

* наприклад, кумулятивне сумування показників із перебігом часу.

➤ Пізній РА

Було знайдено одне кластерне РКД³⁵⁷, 1 об'єднаний аналіз трьох РКД³⁵⁹ та 4 серії випадків^{360–363}. Кластерне РКД³⁵⁷ було одинарним сліпим, дослідженнями у паралельних групах, в якому досліджували корегування лікування відповідно до моніторингу активності захворювання у пацієнтів, які випадковим чином були розподілені на 2 групи: систематичний моніторинг DAS28 у порівнянні зі звичайним планом ведення хворих (без моніторингу/регулювання) протягом 24 тижнів. Об'єднаний аналіз³⁵⁹ перевіряв дані трьох РКД лефлуноміду та монітував визначення активності захворювання протягом 1 року у 1839 пацієнтів.

4 дослідження серії випадків^{360–363} вивчали моніторинг визначення активності захворювання із плином часу. Дослідження відрізнялися відповідно до об'єму вибірки (діапазон від N=71 до N=233) та тривалості наступного спостереження (діапазон від 24 тижнів до 30 місяців).

8.1.3 Методологічне клінічно-економічне обґрунтування

Статей відносно економічного аналізу охорони здоров'я виявлено не було.

8.1.4 Клінічні доказові положення

➤ Ранній РА

Таблиця 8.1 Моніторинг: показники активності захворювання

Дослідження	Результати	Наступне спостереження	Результат – кращий критерій
1 серія випадків ³⁶⁴ Рівень 3	Кореляція між узгодженим у часі СРБ та рентгенологічними ознаками прогресування	Весь час до 3 років	Кореляція (значення не подані)

Таблиця 8.2 Моніторинг лікування: корегування за активністю хвороби

Дослідження	Результати	Наступне спостереження	Результат – краще лікування
1 РКД ²⁴² Рівень 1++	Добра відповідь за EULAR (OR 5,8, 95% ДІ від 2,4 до 13,9) та ремісія (OR 9,7, 95% ДІ від 3,9 до 23,9), ACR20 (OR 5,7, 95% ДІ від 1,9 до 16,7), ACR50 (OR 6,1, 95% ДІ від 2,5 до 14,9) та ACR70 (OR 11, 95% ДІ від 4,5 до 27); індекс активності хвороби (MD 1,6, 95% ДІ від 1,1 до 2,1); припухання суглобів (MD 3, 95% ДІ від 1 до 5, p=0,0028), болючість суглобів (MD 8, 95% ДІ від 4 до 12, p=0,0003), загальна оцінка пацієнтом (MD 30, 95% ДІ від 17 до 42) та загальна оцінка експертом активності хвороби (MD 24, 95% ДІ від 14 до 34); біль за ВАШ (MD 25, 95% ДІ від 14 до 36); оцінка за HAQ (MD 0,5, 95% ДІ від 0,2 до 0,8, p=0,0025); ШОЕ (MD 18, 95% ДІ від 8 до 28, p=0,0007); SF-12 фізичний домен (MD 5,3, 95% ДІ від 0,8 до 9,8, p=0,021); рахунок ерозій (erosion score) (MD 2,5, p=0,002) та загальний рахунок Шарпа (MD 4,0, p=0,02).	18 місяців	Інтенсивне (p <0,0001 за винятком установленого)

	Число НП, призначення більш високих доз внутрішньом'язових та внутрішньосуглобових кортикостероїдів і комбінацій DMARD (67% проти 11%) та більш високі дози МТ (17,6 мг проти 13,6 мг/тиждень)		Інтенсивне (краще)
	СРБ; SF-12 психологічний домен; JSN та дози СС		NS
1 РКД ³⁵⁸ Рівень 1+	Число пацієнтів які досягли ремісії за 3 місяці	1 та 2 роки	Інтенсивне 1-й рік: 35% проти 14%, p < 0,001; 2-й рік: 50% проти 37%, p = 0,029.
	Середній час до першого періоду ремісії (10,4 проти 14,3 місяців); тривалість всіх періодів ремісії (11,6 проти 9,1 місяців, p = 0,025); медіана AUC для ранкової скутості (MD 6,7, p = 0,009), ШОЕ (MD 3,9, p = 0,007), болючі суглоби (MD 1,09), припухлі суглоби (MD 2,0), загальний стан здоров'я за ВАШ (MD 12,2), біль за ВАШ (MD 7,0), модифікований ACR50 (58% проти 43%, p = 0,018)	1 рік	Інтенсивне (p ≤ 0,001 за винятком установленого)
	Використання НППЗ	6 місяців і 2 роки	Інтенсивне 6 місяців: 79% проти 93% (p = 0,002) 2 роки: 46% проти 71%, p < 0,001)
	Число пацієнтів з НП (87% проти 94%)	2 роки	Інтенсивне (краще)
	Медіана AUC для функціональної недіездатності; модифікований ACR50; рентгенологічні ознаки прогресування та число внутрішньосуглобових ГК	2 роки	NS

MD=середня різниця, SD=стандартизована різниця).

Примітка: всі дослідження порівнювали інтенсивну стратегію (корегування за показником відповіді за показниками активності хвороби) зі звичайною стратегією (корегування за критеріями ревматолога).

➤ Пізній РА

Таблиця 8.3 Моніторинг: показники активності захворювання

Дослідження	Результати	Наступне спостереження	Результат – кращий критерій
1 об'єднаний аналіз ³⁵⁹ Рівень 1+	Кореляція між зміною SDAI та зміною оцінки за HAQ	Весь час до 1 року	Кореляція (діапазон: від r=0,53 до 0,66, всі p < 0,0001)
	Кореляція між SDAI та DAS28	Всі моменти часу до 6 місяців	Кореляція (діапазон: від r=0,91 до 0,93, всі p < 0,0001)
1 серія випадків ³⁶⁰ Рівень 3	Критерії які змінювалися найбільше та найшвидше: RAI (4 тижні), сумарний рахунок змін (4 тижні)	24 тижні	Краще клінічні показники (p < 0,05)
	Критерії які змінювалися найбільше та найшвидше: ШОЕ та в'язкість плазми (4 та 8 тижнів відповідно)	24 тижні	Краще лабораторні показники (p < 0,05)

	Сила стискання та розмір суглобу	24 тижні	Незадовільний
1 серія випадків ³⁶¹ Рівень 3	СРБ та суглобовий індекс (кореляції у діапазоні від 64% до 95%) у порівнянні з ШОЕ та суглобовим індексом (кореляції у діапазоні від 53% до 85%)	24 тижні	Краща значна кореляція з усіма групами препаратів
1 серія випадків ³⁶² Рівень 3	Кореляція між зміною у KFI при застосуванні терапії та: зміною RAI ($r=0,4$, $p=0,001$), ранкової скутісті ($r=0,27$, $p=0,004$), кількістю припухлих суглобів ($r=0,3$, $p=0,0005$), СРБ ($r=0,21$, $p=0,03$) та LSI ($r=0,35$, $p=0,002$),	18 місяців	Кореляція
	Кореляція між зміною у KFI при застосуванні терапії та: ШОЕ або зміною часу до наставання втоми.		Не корелює (NS)
	Кореляція між зміною у HFI та: зміною RAI ($r=0,02$, $p=0,02$), ранковою скутістю ($r=0,11$, NS), кількістю припухлих суглобів ($r=0,29$, $p=0,002$), СРБ ($r=0,17$, NS) та LSI ($r=0,18$, NS)		Кореляція (але не така гарна як KFI)
1 серія випадків ³⁶³ Рівень 3	Кореляція між клінічним статусом (фізична недієздатність оцінена ревматологом) та: індексом активності захворювання ($r=0,44$) із наступним індексом Mallya ($r=0,43$) та RAI ($r=0,42$).	2 роки	Краще кореляції
	Проведення різниці між високою та низькою активністю захворювання (на основі використання DMARDs): індекс активності хвороби (SD 1,66), із наступним індексом Riel (SD 1,46) та індексом Mallya (SD 1,37)		Краще розрізнявачі
	Кореляція між збільшенням у пошкодженні суглобу (ерозії, JSN та загальна оцінка в балах) та: СРБ ($r=0,40$, 0,52 та 0,50), припухлими суглобами ($r=0,54$, 0,39 та 0,48), ШОЕ ($r=0,19$, 0,36 та 0,29), індексом активності захворювання (0,31, 0,26 та 0,30), індекс Mallya (0,25, 0,30 та 0,31), індекс Riel (0,22, 0,21 та 0,24) та силою стискання ($-0,32$, $-0,39$ та $-0,38$).		Краще кореляція

Таблиця 8.4 Моніторинг лікування: корегування за активністю захворювання

Дослідження	Результати	Наступне спостереження	Результат – кращий показник
1 РКД ³⁵⁷ Рівень 1+	Середня різниця у долі пацієнтів із низькою активністю захворювання (DAS28 <3,2, MD 15, 95% ДІ від 3 до 27); зміни DMARD (MD 9%, 95% ДІ від 2% до 16%); загальна оцінка пацієнтом активності захворювання (дані не подані)	24 тижні	Систематичний моніторинг (всі $p < 0,05$)
	Середня доза не пероральних стероїдів, доза преднізолону та МТ; НП; біль (за ВАШ) та непрацездатність		NS

Примітка: це дослідження порівнювало систематичний моніторинг + корегування лікування зі звичайним доглядом (без систематичного моніторингу чи корегування лікування)

8.1.5 Узагальнені результати відносно документальних доказів

- При ранньому РА узгоджений у часі СРБ прогнозує рентгенологічне прогресування,³⁶⁴ а середній рівень СРБ корелює із суглобовим індексом.³⁶¹

- У двох дослідженнях раннього РА стратегії інтенсивного лікування з метою утримання індексу активності хвороби на низьких рівнях в основному давали кращі результати у порівнянні зі звичайним доглядом за більшістю показників активності захворювання, ремісією, функціональним статусом та рентгенологічним прогресуванням^{2,42,358}. Подібний підхід при пізньому РА також в результаті сприяв кращому контролю захворювання.³⁵⁷
- При пізньому РА дослідження показали високу кореляцію між індексами активності захворювання.³⁵⁹
- При пізньому РА зміни в активності захворювання корелюють зі змінами у функціональному статусі³⁶², а індекси, які поєднують декілька показників активності захворювання, демонструють більшу достовірність, ніж кращі індивідуальні показники активності захворювання^{360,362}.
- При пізньому РА такий індекс активності захворювання виконує свою роль краще, ніж індекс Riel та індекс Mallya для кореляцій із клінічним статусом, пошкодженням суглобу та можливістю розрізнити низьку та високу активність захворювання.³⁶³

8.1.6 Обґрунтування рекомендацій

ГРН відмітила, що не було ані індивідуального, ані складеного показника, який був би кращим, ніж будь-який інший, і здавалося логічним рекомендувати як лабораторний показник активності захворювання, такий як СРБ, так і добре обґрунтований сумарний індекс активності захворювання, такий як DAS28. Було також відмічено, що розрахунки DAS28 були обов'язковими для включення та моніторингу терапії інгібіторами ФНП- α у відповідності до сучасних настанов NICE (див. розділ 10). ГРН категорично вирішила, що такі числові оцінки були кращими за описові слова, такі як «краще», «гірше». До того ж, такі оцінки можуть потребувати періодичного виконання аби давати інформацію для прийняття клінічного рішення, що може включати посилення лікування для стримування активності захворювання при наявності такої, чи навпаки, обережного зменшення дози препарату, коли активність хвороби була визнана прийнятно низькою.

ГРН була вражена доказом на користь частих (щомісячних) оцінок у пацієнтів із раннім активним захворюванням, у яких стратегії агресивного лікування, спрямованого на утримання DAS28 на низьких рівнях, давали значно кращі результати. Частий моніторинг таких пацієнтів на ранніх стадіях захворювання був визнаний важливим у контексті кращого результату, але пацієнти зі стабільним хронічним добре контрольованим захворюванням потребували би таких оцінок нечасто.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R34 Слід регулярно оцінювати СРБ та ключові компоненти активності захворювання (із використанням сумарного індексу, такого як DAS28) у хворих із РА, аби отримати інформацію для прийняття рішення відносно:

- посилення лікування для контролю захворювання
- обережного зменшення інтенсивності лікування коли хвороба є контрольованою.

R35 У хворих із ранньою активною стадією РА, слід оцінювати СРБ та ключові компоненти активності захворювання (використовуючи сумарний індекс, такий як DAS28) щомісячно, доки лікування не контролюватиме хворобу на рівні попередньо узгодженому з хворим на РА.

8.2. Інформаційне наповнення та частота оглядів

8.2.1 Вступ (клінічні аспекти)

РА є хронічним і непередбачуваним захворюванням із флуктуаціями активності. Активність захворювання сприяє пошкодженню скелетно-м'язової та інших систем. Традиційним підходом для довготривалої терапії було спостерігати пацієнта з частотою, яку визначали:

- у відповідності до проблем при будь-якому візиті (активні проблеми, які ведуть до більш частих візитів),
- практичні питання, коли клінічний простір дозволяє зробити призначення.

Такі огляди мали тенденцію фокусуватися на невідкладних проблемах, їм не вистачало системи і вони не приділяли достатньої уваги іншим, менш явним, патологічним процесам, які можуть впливати на захворюваність та смертність. Стандарти лікування ARMA пропонували передбачати щорічний огляд («ARMA Standards of Care for people with Inflammatory Arthritis» - Стандарти лікування ARMA для хворих із запальним артритом).³⁶⁵ Щорічний огляд міг бути використаний для впевненості у тому, що:

- статус захворювання розглянутий із використанням відповідних показників активності захворювання, ремісії та функціонального статусу
- враховані сучасні лікарські препарати, освітні потреби, фізичні та психосоціальні питання, депресія та втомлюваність
- має місце оцінка та скринінг ускладнень РА та інших супутніх захворювань, особливо остеопорозу та атеросклерозу.

При РА проблеми поза межами скелетно-м'язової системи можуть бути напряму пов'язані із хворобою. Для деяких пацієнтів, у яких хвороба уражає системи відмінні від скелетно-м'язової, термін РА є помилковим. Ці прояви пов'язані з:

- власне процесом запалення суглобу, таким як необоротне пошкодження шийного відділу хребта, яке викликає кісткову нестабільність і деформацію та потенціальну мієлопатію
- запальним процесом, який відбувається в інших органах і системах, таких як очі (склерит), легені (фіброз легенів та плевральний випіт), та васкуліт.

Цей розділ розглядає дані відносно інформаційного наповнення та частоти регулярного огляду аби гарантувати, що контроль захворювання оптимізований, а проблеми напряму чи не напряму пов'язані з хворобою належним чином оцінені та об'єктивно розглянуті, та аби гарантувати, що немає явних чи прихованих проблем, які ведуть до попереджувального впливу на якість життя пацієнта.

8.2.2 Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Ми шукали дослідження які вивчали питання, що повинні бути інформаційним наповненням регулярного огляду пацієнтів із пізнім РА. Внаслідок нечисленності документів були розглянуті всі типи досліджень. Було знайдено три РКД³⁶⁶⁻³⁶⁹, які задовольняли критеріям включення і не було знайдено жодного дослідження, яке стосувалося регулярного огляду в контексті супутніх захворювань. Одне РКД^{367,369} було опубліковано у вигляді двох окремих статей, у яких повідомлялося про різні строки наступного спостереження і, таким чином, воно було враховано лише один раз, хоча представлені результати і включені до списку літератури обидві статті.

➤ Пізній РА

Три включених РКД^{366,367,368} були одинарними сліпими (але не був здійснений ІТТ-аналіз), випробуваннями в паралельних групах. Перше РКД³⁶⁶ вивчало щорічні огляди та огляди кожні 4 місяці у 466 пацієнтів, які випадковим чином були розподілені на 2 групи: контроль симптомів/загальні умови догляду у порівнянні з агресивним лікуванням/лікарняними умовами. Пацієнти у групі з контролем симптомів оцінювалися

за HAQ кожні 4 місяці та щорічно за OMERACT, ORA, DAS28 та позасуглобовими проявами. Пацієнти у групі агресивного лікування оцінювалися за HAQ, ШОЕ, СРБ та за болючими/припухлими суглобами кожні 4 місяці та щорічно за OMERACT, ORA, DAS28 та позасуглобовими проявами. Тривалість дослідження складала 3 роки. Друге РКД^{367,369} вивчало огляд 209 пацієнтів, які випадковим чином були розподілені на 2 групи: загальні умови догляду лікарем загальної практики (без стандартного лікарняного огляду, але із швидким доступом на вимогу) у порівнянні з традиційним лікарняним доглядом (регулярний запланований огляд кожні 3–4 місяці). Тривалість випробування складала 2 роки, а наступного спостереження – 4 роки. Третє РКД³⁶⁸ вивчало огляд 132 пацієнтів, які випадковим чином були розподілені на 3 групи: спостереження лікарем загальної практики (огляд на вимогу) у порівнянні зі звичайним лікарняним спостереженням (огляд кожні 3 місяці) та у порівнянні з ОТ-спостереженням (огляд кожні 3 місяці). Тривалість випробування складала 2 роки.

8.2.3 Методологічне клінічно-економічне обґрунтування

Статей щодо клінічно-економічного аналізу виявлено не було.

8.2.4 Клінічні доказові положення

➤ Пізній РА

Швидкий доступ (загальний догляд лікарем загальної практики) у порівнянні з регулярним оглядом кожні 3–4 місяці (традиційний лікарняний догляд)

Одне РКД^{367,369} виявило, що швидкий доступ був значно кращим, ніж традиційний лікарняний регулярний огляд (кожні 3–4 місяці) за показниками болю (за ВАШ), зміни болю (за ВАШ) та оцінка власної ефективності на 2-й рік (всі $p < 0,05$), за ROM (правий лікоть, $p < 0,05$) та задоволенням і довірою пацієнта ($p < 0,01$) на 4-й рік. Однак, за оцінкою за HAQ, рентгенологічним прогресуванням (рахунок за Larsen) і тривогою та депресією на 2-й рік, і за оцінкою за HAQ, болем (за ВАШ), ранковою скутістю, ROM (лівий лікоть та обидва коліна) та думкою пацієнта про активність хвороби на 4-й рік значних відмінностей не було. **Рівень 1+**

Контроль симптомів у порівнянні з агресивним лікуванням (обидва оцінювалися принаймні кожні 4 місяці)

Одне РКД³⁶⁶ виявило, що на 3-й рік агресивне лікування було значно кращим, ніж контроль симптомів за оцінками активності захворювання за ORA (OR –0,40, 95% ДІ від –0,71 до –0,10, $p=0,01$). Однак, за оцінкою за HAQ, загальною оцінкою пацієнтом і лікарем, кількістю болісних і напухлих суглобів, болем (за ВАШ), DAS-28, рентгенологічним прогресуванням (рахунок за Larsen), оцінкою пошкодження за ORA, кількістю суглобів з ерозією та ШОЕ вірогідної різниці не було. **Рівень 1+**

Спостереження лікарем загальної практики (на вимогу) у порівнянні зі стандартним лікарняним спостереженням (кожні 3 місяці) та ОТ-спостереження (кожні 3 місяці)

Одне РКД³⁶⁸ виявило, що ОТ-спостереження (кожні 3 місяці) було значно кращим, ніж спостереження лікарем загальної практики (на вимогу) та стандартне лікарняне спостереження (кожні 3 місяці) за суглобовим індексом на 2-й рік ($p < 0,05$). Однак, за суглобовим індексом у 1-й рік, функціональною здатністю та ШОЕ у 1-й і 2-й рік значних відмінностей не було. **Рівень 1+**

8.2.5 Обґрунтування рекомендацій

ГРН відмітила непослідовність у доказах пов'язаних із частотою оглядів, місцем огляду та оцінкою агресивного лікування. Було відмічено, що жоден із підходів не є універсальним для всіх; для деяких підходять регулярні огляди, тоді як деякі пацієнти можуть час від часу ініціювати такі огляди. Було зокрема вирішено, що у тих хворих, яким вважалося доцільним надати спостереження ініційоване пацієнтом скоріше, ніж стандартне регулярне спостереження, було суттєвим те, що вони були добре освічені відносно своєї хвороби і знали, коли та як отримати подальшу допомогу, наприклад, шляхом контакту із названим призначеним членом мультидисциплінарної команди (див. рекомендації у розділі 6.1). ГРН також відмітила, що було рівною мірою необхідно, щоб спостереження ініційоване пацієнтом було визнане адекватним, стандартний моніторинг препаратів мав бути продовженим, оскільки ці хворі у протилежному випадку можуть лише отримувати стандартний щорічний огляд.

ГРН була розчарована тим, що не було знайдено опублікованих доказів відносно складових частин, які повинні досліджуватися при спостереженні. ГРН обговорила пункти GP QOF (Quality Outcomes Framework – система якості та результатів) і таблицю з неопублікованих настанов BSR відносно РА,* які розглядають взаємозв'язок між первинним та вторинним доглядом. Члени ГРН, які були залучені до складання настанов BSR відносно РА, відмітили недостатність доказів на підтримку інформаційного наповнення оглядів. За відсутності будь-якого доказу, ГРН було вирішено, що резонним є щорічний огляд хворих (з об'єктивними оцінками активності, пошкодження та функціональної здатності), ускладнень та супутніх захворювань та, що інформаційне наповнення огляду повинне включати оцінку статусу захворювання, первинну профілактику ішемічної хвороби серця, оцінку остеопорозу, засвідчення того, що пацієнт не перебуває у депресії, перевірку того, що його шийний відділ є стабільним, та перевірку інших можливо уражених органів (наприклад, очей, легенів, судин).

ГРН обговорювала, що пацієнти та працівники охорони здоров'я які їх лікують, часто не усвідомлюють, що хворі на РА знаходяться під загрозою збільшеного серцево-судинного ризику. Клініки, що надають спеціалізовану допомогу при РА, повинні бути набагато більше поінформовані про це, і ГРН вирішила, що важливим є введення спеціалістів з РА із середньою спеціальною освітою. ГРН вирішила, що є необхідність у підвищенні поінформованості щодо зв'язку РА з коморбідними ризиками. Всі практикуючі спеціалісти потребують усвідомлення того, що лікування РА не є просто лікуванням та оцінкою власне РА, але також лікуванням супутніх захворювань – ішемічної хвороби серця, депресії та остеопорозу.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R36 Запропонуйте людям із задовільно контрольованим пізнім РА призначення огляду із частотою та місцем проведення, які відповідають його потребам. Крім того, переконайтеся, що вони:

- мають можливість додаткових візитів з приводу загострення хвороби
- знають, коли та як отримати швидкий доступ до спеціаліста та
- мають систематичний моніторинг медикаментозного лікування.

R37 Запропонуйте пацієнтам із РА щорічний огляд для:

- оцінки активності захворювання та пошкодження і виміряйте функціональну здатність (використовуючи, наприклад, анкету оцінки стану здоров'я Health Assessment Questionnaire [HAQ])

- перевірте розвиток супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, остеопороз і депресія
- оцініть симптоми які наводять на думку про ускладнення, такі як васкуліт і захворювання шийного відділу хребта, легенів чи очей
- організуйте належне перенаправлення у межах мультидисциплінарної команди
- оцініть потребу у направленні на операцію (див. розділ 8.3)
- оцініть, який вплив має хвороба на життя хворго.

8.3. Вибір часу та направлення на операцію

8.3.1 Вступ (клінічні аспекти)

Незважаючи на останні досягнення у медичному забезпеченні хворих на РА, які ведуть до зменшення потреби в операції, значне число хворих із цим захворюванням все ще переходять до розвитку необоротного пошкодження суглобів та сухожилків. Для пацієнтів з необоротним або локалізованим пошкодженням скелетно-м'язової системи, яке не відповідає на лікування, хірургічне втручання може бути ефективним рішенням для полегшення болю, відновлення функціонування, попередження прогресуючої деформації та покращення якості життя. Вибір часу направлення на операцію буде, очевидно, залежати від клінічної невідкладності нагальної проблеми. Мієлопатія внаслідок тиску на шийний відділ хребта через його нестабільність може в найгіршому випадку призвести до смерті. Крім цього, її результатом може бути необоротне неврологічне пошкодження із наступною інвалідністю. Тому, очевидно, нестабільність шийного відділу, яка є причиною мієлопатії, потребує негайного втручання. На відміну від цього, тиск на периферійні нерви (наприклад, синдром зап'ястного каналу) може призводити до болю та слабкості, але невідкладність втручання є меншою, ніж при тиску на шийний відділ хребта.

Окремі операції стають технічно більш складними чи мають гірші результати, якщо пошкодження прогресувало надто значно. Це є однією з причин, чому після консультації з відповідними членами мультидисциплінарної команди на початку прогресування хвороби може бути необхідною думка хірурга.

Як і у випадку будь-якого лікування, медикаментозного чи хірургічного, рішення про проведення операції має бути обговорене з пацієнтом. Потенційні ризики та переваги операції повинні бути порівняні з ризиками та перевагами продовження консервативного лікування та узгоджуватись із побажаннями проінформованого пацієнта.

Методи хірургічного втручання та анестезії значно покращилися. Ризики, пов'язані із втручанням, значною мірою знизилися, а результати більшості операцій є відмінними та мають довготривалі переваги (зокрема заміна кульшового та колінного суглобів). Оскільки РА уражає багато суглобів, важливо аби хірург володів знанням для оцінки всіх проблем пацієнта з РА, усвідомлював мультисистемну природу захворювання, знав препарати, які приймає пацієнт, і мав час і ресурси аби детально оцінити пацієнтів. Незважаючи на те, що хірург повинен мати повну здатність оцінити потреби пацієнта, фізичні та психологічні, малоімовірно, що який-небудь хірург матиме набір професійних навичок, необхідний для здійснення всіх операцій, які можуть знадобитися.

У цьому розділі велика увага приділяється не типу втручання, що виходить далеко за межі призначення цих клінічних настанов, а вибору часу направлення на операцію.

8.3.2 Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Ми шукали дослідження, які оцінювали фактори, що визначають вибір часу направлення на операцію. Внаслідок невеликого числа документів, відібрані були всі типи досліджень, які стосувалися британської популяції. Було знайдено чотири перехресних дослідження³⁷⁰⁻³⁷⁴ та одна ретроспективна серія випадків,³⁷⁵ які задовольняли критеріям включення. Одне дослідження^{370,371} було опубліковане у вигляді 2 окремих статей, які перевіряють різні результати та різні популяції (лікарів або пацієнтів) і, таким чином, воно було враховано лише одного разу, хоча представлені результати і включені до списку літератури обидві статті.

Перше перехресне дослідження³⁷⁰ здійснювало спостереження за 1000 лікарями (N=500 ревматологів і N=500 хірургів) та 126 пацієнтами. Спостереження фокусувалося на показаннях лікарів та виборі часу різних типів хірургічного втручання з приводу ревматоїдного ураження кистей і пріоритетах та готовності пацієнта до операції. Друге перехресне дослідження³⁷³ здійснювало спостереження за 1379 пацієнтами з РА і фокусувалося на змінних, пов'язаних з ортопедичною операцією чи TJR. Третє та четверте і перехресні дослідження^{372,374} здійснювали спостереження за 62 та 56 пацієнтами відповідно та фокусувалися на прогностичних факторах пацієнтів з РА, які вже були прооперовані.

Ретроспективна серія випадків³⁷⁵ оцінювала симптоматику 111 пацієнтів із ревматоїдною шийною мієлопатією, яким проводили МРТ чи операцію на шийному відділі хребта, або і те й інше.

8.3.3 Методологічне клінічно-економічне обґрунтування

Статей відносно клінічно- економічного аналізу виявлено не було.

8.3.4 Клінічні доказові положення

Всім дослідженням був наданий рівень доказовості 3.

Таблиця 8.5 Показання для операції на суглобі ураженому РА – лікарі

Дослідження	Різновидність операції	Думка експерта	Показання
1 перехресне дослідження ^{370,371}	артропластика метакарпофалангового суглоба	Кистьові хірурги та ревматологи	Найбільш важливе: порушене функціонування руки, що супроводжується болем у метакарпофаланговому суглобі
	дрібний суглоб, синовектомія	Кистьові хірурги Ревматологи	Прогресуючий синовіт суглобу Ніколи не показана
	Резекція дистальної частини ліктьової кістки	Кистьові хірурги та ревматологи	Неминучий розрив сухожилку, що супроводжується болем у променево-зап'ястному суглобі

Таблиця 8.6 Показання для операції на суглобі ураженому РА – пацієнти

Дослідження	Думка пацієнтів	Пацієнти	Показання
1 перехресне дослідження ^{370,371}	Бажання зробити операцію	Чоловіки та жінки (NS відмінність)	Головне занепокоєння: біль у руці, що супроводжує функціонування руки Деяке занепокоєння: зовнішній вигляд руки
	Занепокоєння незручностям, болем, ризиком	Жінки та чоловіки	Жінки більше занепокоєні ніж чоловіки

	пов'язаним із анестезією та хірургічними ускладненнями		
1 перехресне дослідження ³⁷²	Вибіркова артропластика метакарпофалангового суглоба	Всі пацієнти	Взаємозв'язки: вік (пацієнти старші 50 років) та стать (жінки швидше). Предиктори: функціонування, що супроводжується болем Не предиктори: естетичні міркування
1 перехресне дослідження ³⁷³	Імовірність здійснення операції	Всі пацієнти	Найвищі (одноваріантний): пацієнти жіночої статі, пацієнти молодшого віку, пацієнти із довготривалою хворобою, поганою функціональною здатністю, постійно активною хворобою незважаючи на лікування, РФ+ та наявністю позасуглобових ускладнень та значних супутніх захворювань Найвищі (багатоваріантний): жіноча стать, довготривала хвороба (≥ 10 років), функціональна оцінка недостатність III/IV за шкалою ACR та наявність позасуглобових ускладнень
	Можливість здійснення TJR	Всі пацієнти	Найвищі (одноваріантний): пацієнти жіночої статі, пацієнти із довготривалою хворобою, функціональна оцінка III/IV, постійно активна хвороба незважаючи на лікування, наявність позасуглобових ускладнень та/або значних супутніх захворювань Найвищі (багатоваріантний): довготривала хвороба (≥ 10 років), функціональна недостатність III/IV за шкалою ACR та наявність позасуглобових ускладнень
1 перехресне дослідження ³⁷⁴	Надії на те, що дасть операція	Всі пацієнти	Покращення зовнішнього вигляду та функціонування (44%), зменшення болю (27%) та покращення сили (15%)
	Важливі аспекти	Всі пацієнти	Здатність здійснювати повсякденну діяльність (75%), покращення у слабкості руки (73%), здатність виконувати нормальну роботу (71%), відновлення нормального положення руки (50%) та покращення зовнішнього вигляду руки (35%)
	Чим найбільше занепокоєні пацієнти (РА кистей)	Всі пацієнти	Функціонування, біль, зовнішній вигляд та слабкість
		Пацієнти, які обрали операцію	Нездатність працювати чи щось робити власними руками
		Пацієнти, які обрали не робити операцію	Слабкість руки та зовнішній вигляд
	Післяопераційні очікування пацієнтів	Пацієнти які обрали операцію проти тих, хто обрав не робити її	Пацієнти, які обрали операцію, з меншою імовірністю очікують труднощі пов'язані із післяопераційною реабілітацією; NS впевненості у можливості післяопераційних ускладнень
Очікування пацієнтів відносно майбутнього	Пацієнти які обрали операцію проти тих, хто обрав	Пацієнти, які обрали операцію, з більшою імовірністю очікують здатність більше робити власними руками у 1-й рік, робити більше своєї роботи, мати менший біль та	

	статусу у 1-й рік	не робити її	кращий зовнішній вигляд руки
	Найбільш важлива особа яка впливає на прийняття рішення	Пацієнти які обрали операцію проти тих, хто обрав не робити її	NS відмінність. Однак, пацієнти, які обрали не робити операцію, оцінювали свою власну думку, як найбільш важливу, а ті що обрали робити – думку спеціаліста
1 серія випадків ³⁷⁵	Пацієнти з ревматоїдною шийною мієлопатією, яким здійснили операцію у порівнянні з консервативним лікуванням		<p>Наявні симптоми (більше): парестезія, в'ялість, нестабільність та патологічний підшовний рефлекс, порушення ходи та зменшена сила; оцінка за Ranawat II (NS) або III (SS) та немає нормальних показників обстеження (SS)</p> <p>Дані MPT (більш імовірно присутні): стиснення хребта та защемлення на хребті. Менш імовірно присутні: шийний спондиліоз; патологія за даними неврологічного обстеження (але немає стиснення або защемлення)</p>

Таблиця 8.7 Вибір часу для операції на суглобі

Дослідження	Тип операції	Думка експерта	Вибір часу
1 одночасне поперечне дослідження ^{370,371}	артропластика метакарпофалангового суглоба	Кистьові хірурги та ревматологи	Найбільш вдалий час: стадія 3 захворювання метакарпофалангового суглоба
	Тендонектомія розгинального м'яза	Кистьові хірурги та ревматологи	Найбільш вдалий час: 3–6 місяців, якщо синовіт стійкий до медикаментозного лікування
		Ревматологи порівняно з кистьові хірурги	Доцільна через 12 місяців або більше (26% проти 2%) та ніколи не доцільна (8% проти 2%)

8.3.5 Узагальнені результати відносно документальних доказів

- Кількість документальних доказів стосовно вибору часу для направлення на операцію є недостатньою, їх якість незадовільна. Спостереження кистьових хірургів та ревматологів узгоджені відносно того, що найбільш вдалим часом для операції є стадія 3 захворювання метакарпофалангового суглоба та 3–6 місяць стійкого синовіту для тендонектомії розгинального м'яза^{370,371}
- Спостереження ревматологів і кистьових хірургів виявили згоду відносно показань до артропластики метакарпофалангового суглоба, (функція і біль) та відносно резекції дистального кінця ліктьової кістки (розрив сухожилку та біль у зап'ястку). Однак, існує розходження у думках відносно об'єму синовектомії дрібного суглобу між кистьовими хірургами, які вважають, що прогресуючий синовіт суглобу є показанням, та більшістю ревматологів, які вважають, що це ніколи не показано.^{370,371}
- Більшість пацієнтів відносить функціонування руки та біль до проблем, які викликають найбільше занепокоєння^{370,371,372}, і вони сподіваються, що операція усуне їх.³⁷⁴
- Зовнішній вигляд руки мав невелике значення при визначенні необхідності в операції в одному дослідженні^{370,371}, але в іншому – основними сподіваннями були покращення функціонування та зовнішнього вигляду³⁷⁴.

8.3.6 Обґрунтування рекомендацій

ГРН відмітила недостатність документальних доказів, які дійсно стосувалися цього питання та вирішила, що надзвичайно малоімовірно, що які-небудь відповідні клінічні

випробування могли б бути спеціально присвячені цьому питанню. Фактично, ГРН вирішила, що в окремих випадках було б неетично проводити такі випробування. Було вирішено, що на даний час існує значне варіювання у показаннях до залучення хірурга у розробку плану лікування для пацієнтів, які могли б у кінцевому підсумку потребувати операції.

ГРН вирішила, що було б доречно залучати хірургів на ранніх етапах, навіть якщо операція можливо терміново не показана. Було відмічено, що оцінка необхідності направлення на операцію була вже рекомендована в якості частини щорічного огляду (див. розділ 6 та розділ 8.2.6). Було узгоджено, що існує 4 основні причини для розгляду можливості направлення на операцію:

- Персистуючий біль внаслідок пошкодження суглобу чи інша пов'язана із м'якою тканиною причина, що піддається ідентифікації
- Погіршення функціонування
- Прогресуюча деформація
- Персистуючий локалізований синовіт.

Додаткові причини включають розрив сухожилку, стискання нерву, нестабільність суглобу (наприклад, шийного), інфекція та другорядні результати рентгенографії, такі як стресовий перелом. Хоча потреба та терміновість можливого хірургічного втручання може варіювати залежно від причин, ГРН вирішила, що завжди слід отримати думку хірурга на ранніх етапах, особливо у випадках, коли результат хірургічної процедури може бути поставлений під загрозу затримкою із направленням на операцію.

При розриві сухожилку, локалізованому синовіті, який не відповідає на лікування, компресії нерва, септичному артриті та стресовому переломі було вирішено доцільним посилатися на думку хірурга до того, як пошкодження призведе до незворотних змін. Множинний розрив сухожилку, персистуючі неврологічні розлади та деформація, яка не піддається корекції, що викликають недієздатність, можуть розглядатися як невдача для команди. Для більш довготривалих проблем, таких як біль, функціонування та деформація, необхідність у направленні не є настільки терміновою, але направлення не повинне відкладатися до тих пір, доки відбудуться подальші незворотні зміни.

Було декілька випадків, наприклад шийна мієлопатія, у яких термінова дія була явно необхідною і, незважаючи на те, що доказ відносно цього стану був із ретроспективного дослідження, ГРН вирішила, що за присутності відповідних симптомів чи ознак, були б необхідні термінове МРТ та думка нейрохірурга.

ГРН відмітила, що у той же час, у цілому, показання до заміни суглобу для хворих із РА повинні розглядатися таким же чином, що і для хворих з ОА⁸. Пацієнти з РА можуть бути значно молодшими та амортизація при артропластиці могла би бути набагато меншою, враховуючи поліартритичну форму їх захворювання та знижене навантаження на суглоб. Тому, ГРН вирішила, що повинна бути надана особлива рекомендація, яка звертає увагу на те, що у порівнянні з пацієнтами з ОА, відносна молодість пацієнтів з РА не повинна виключати розглядання заміни суглобу.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R38 Пропонуйте людям з РА звернутися до хірурга для отримання його думки на ранніх етапах, якщо будь-що з наведеного нижче не відповідає на оптимальне не хірургічне лікування:

- персистуючий біль через пошкодження суглоба чи інша пов'язана із м'якою тканиною, причина, що піддається ідентифікації
- погіршення функціонування суглоба

- прогресуюча деформація
 - персистуючий локалізований синовіт.
- R39** Пропонуйте людям із наведеними нижче ускладненнями звернутися до хірурга для отримання його думки перш ніж пошкодження чи деформація стане незворотною:
- неминучий або фактично існуючий розрив сухожилку
 - компресія нерва (наприклад, зап'ястний синдром)
 - стресовий перелом.
- R40** Коли операція пропонується людям з РА, поясніть, що головними* очікуваними перевагами є:
- знеболення,
 - покращення чи попередження подальшого руйнування, функціонування суглобу та
 - попередження деформації.
- R41** Запропонуйте термінове комбіноване медикаментозне та хірургічне лікування людям з РА, які мають підозру чи підтверджений септичний артрит (особливо протезованого суглоба).
- R42** Якщо у людини з РА розвиваються будь-які симптоми чи ознаки, що вказують на шийну мієлопатію:**
- вимагайте термінової МРТ та
 - направте на консультацію до хірурга.
- R43** Не дозволяйте занепокоєнню відносно довготривалості функціонування протезованих сулюбів впливати на рішення запропонувати заміну суглоба більш молодим хворим з РА.

Коментар робочої групи

Робоча група вважає, що для ефективного впровадження рекомендацій щодо моніторингу хвороби доцільним є створення міждисциплінарної групи фахівців, яка, крім ревматолога, повина включати загального хірурга, ортопеда-травматолога, нейрохірурга та медичну сестру – координатора (спеціаліст з РА), які ознайомлені з особливостями цієї групи хворих.

9. ІНШІ АСПЕКТИ ТА ЛІКУВАННЯ

9.1 Дієта

9.1.1 Вступ (клінічні аспекти)

Кожний працівник охорони здоров'я має знати про хворих з ревматоїдним артритом, які експериментували зі своєю дієтою і можуть засвідчити покращення в активності своєї хвороби. Окремі пацієнти здається мали специфічну непереносимість, коли деяка їжа чи напої викликали загострення хвороби у суглобах і, тому, вони уникали їх. Інші книги та інтернет-сайти підтримують спеціальні вclusions чи виключення із раціону, які викликають великі сумніви щодо їхньої ефективності. Експериментування з дієтою дає людині з РА добру нагоду здійснювати контроль над важливим аспектом свого життя та

* Косметичні покращення не повинні бути домінантною проблемою.

** Наприклад, парестезія, слабкість, нестабільність, знижена сила.

визначити, чи приносять користь включені або виключені продукти. Цей розділ не фокусується на зниженні ваги, але перевіряє, чи існує який-небудь доказ на підтримку позитивного впливу спеціальних дієтичних маніпуляцій на контроль ревматоїдного артриту. У цьому огляді документальні докази впливу зниження ваги спеціально не вивчалось. Зниження ваги охоплюють клінічні настанови відносно остеоартрозу²¹¹.

9.1.2 Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Ми шукали дослідження, які вивчали ефективність різних типів дієт або дієтичних добавок стосовно симптомів, пошкодження суглобів, функціонування та якості життя пацієнтів з РА (рання стадія та розгорнуте захворювання). Через великий обсяг документів, відібрані були лише МА та РКД, які стосувалися популяції з Великобританії та, якщо вибірка була змішаною, вона повинна була мати >75% РА або аналіз підгрупи РА.

Було знайдено три МА^{376–378} та 14 РКД^{379–394}, які задовольняли критеріям включення. Одне із цих РКД було опубліковано у вигляді трьох окремих статей^{389–391}, в яких повідомлялися різні результати і тому випробування було враховано лише одного разу, хоча представлені результати і включені до списку літератури всі три статті. Одне РКД³⁹⁴ було виключене через методологічні обмеження (не сліпе та не здійснений ІТТ-аналіз). Методологічні обмеження інших включених РКД і МА полягали у наступному: РКД класифіковані як 1+ були або сліпими, а ІТТ-аналіз не був здійснений, або не сліпими, але ІТТ-аналіз був здійснений. РКД класифіковані як 1++ були сліпими та ІТТ-аналіз був здійснений. МА класифіковані як 1++ здійснювали як якісну оцінку випробувань, так і тести на гетерогенність. Досліджень, в яких брали участь пацієнти з раннім РА знайдено не було, всі випробування проводилися у пацієнтів з розгорнутим РА, а два МА використовували випробування, здійснені на змішаній популяції (рання та розгнута стадії РА).

➤ Змішана вибірка (рання та розгорнута стадії РА)

Було знайдено три МА^{376–378}, які задовольняли критеріям і фокусувалися на РКД, що порівнювали або добавки омега-3 та риб'ячий жир³⁷⁷, лікування травами³⁷⁶, або лакто-вегетаріанську, сувору вегетаріанську чи середземноморську дієти³⁷⁸ у пацієнтів з РА.

Перший SR/МА³⁷⁶ включав 11 РКД, які були подвійними сліпими плацебо-контрольованими випробуваннями. Однак, вони відрізнялися щодо:

- втручання – 7 РКД використовували гамма-ліноленову кислоту (GLA) (джерела: олія енотери, олія чорної смородини, олія огірочника аптечного); 1 РКД використовувало піретрум дівочий, 1 РКД використовувало трикрильник Вільфорда (*Trypterygium wilfordii hook F*), 1 РКД використовувало топічний капсаїцин та 1 РКД використовувало ревмалекс (*Reumalex*) (містить кору іви)
- розмір дослідження (діапазон від N=20 до N=70)
- якість дослідження – максимальна оцінка 5 (10 досліджень від задовільної до високої якості; 1 дослідження низької якості)
- тривалості дослідження – тривалості втручання (від 4 тижнів до 15 місяців).

Другий SR/МА³⁷⁷ включав 17 РКД, які були подвійними сліпими плацебо-контрольованими (інертна субстанція) випробуваннями. Однак, вони відрізнялися щодо:

- втручання – загальна омега-поліненасичена жирна кислота (не повідомляється та діапазон від 1,7 г до 9,6 г)
- розміру дослідження (діапазон від N=12 до N=90)
- якості дослідження – максимальна оцінка 5 (12 досліджень від задовільної до високої якості; 5 досліджень низької якості)

- тривалості дослідження – тривалості втручання (від 1 місяця до 15 місяців).

Третій МА³⁷⁸ не був систематичним оглядом, але був об'єднаним аналізом 3 не сліпих плацебо-контрольованих РКД, які відрізнялися щодо:

- плану – (2 РКД паралельні; 1 РКД перехресне)
- втручання – (1 РКД середземноморська дієта у порівнянні із західною дієтою, 1 РКД лакто-вегетаріанська дієта у порівнянні зі звичайною, 1 РКД сувора вегетаріанська дієта у порівнянні з контрольним періодом)
- розміру дослідження (діапазон від N=22 до N=56)
- тривалості дослідження – тривалості втручання (від 9 тижнів до 4 місяців).

➤ Пізній РА

Було знайдено чотирнадцять РКД^{378–393}, які задовольняли критеріям включення. Одне із цих РКД було опубліковано у вигляді трьох окремих статей^{389–391}, в яких повідомлялися різні результати і, тому, випробування було враховано лише одного разу, хоча представлені результати і включені до списку літератури всі три статті.

Всі 14 РКДs були паралельно-груповими випробуваннями, але вони відрізнялися щодо:

- об'єму вибірки (діапазон: від N=30 до N=116)
- сліпого методу (6 РКД подвійні сліпі, 6 РКД одинарні сліпі, 2 РКД не сліпі/сліпий метод не згадується)
- тривалості випробування (діапазон: від 4 тижнів до 9 місяців; наступне спостереження у діапазоні від 2 місяців до 1 року після лікування)
- лікування – дієти (4 РКД харчова непереносимість та алергія; 4 РКД вегетаріанська чи сувора вегетаріанська дієта; 2 РКД вітаміни та мінеральні добавки; 1 РКД риба/жир; 1 РКД середземноморська дієта; 1 РКД експериментальна дієта; 1 РКД дієта з обмеженою кількістю калорій)
- режиму лікування – доза та супутнє.

9.1.3 Методологія клінічно-економічного обґрунтування:

Статей відносно клінічно-економічного аналізу виявлено не було.

9.1.4 Клінічні доказові положення

➤ Змішана вибірка (рання та розгорнута стадії РА)

GLA у порівнянні з плацебо

- Один МА376 виявив, що GLA була значно кращою ніж плацебо за наступними показниками: біль (за ВАШ) та шкала болю (0–4); загальна оцінка пацієнтом, ранкова скутість та болісність суглобів. Однак, за показниками: біль (абсолютна шкала), ранкова скутість (шкала), припухання суглобу та зменшення витрати НППЗ значної різниці не було. За загальною оцінкою лікарем мала місце значна гетерогенність. Рівень 1++
- Omega-3 поліненасичені жирні кислоти у порівнянні з плацебо
- Один МА377 виявив, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти були значно кращими ніж плацебо за наступними показниками: оцінка пацієнтом болю, ранкова скутість, число болючих суглобів, витрата НППЗ. Однак, за RAI та оцінкою болю лікарем значної різниці не було. Рівень 1++

Вегетаріанська та середземноморська дієти

- Один об'єднаний аналіз³⁷⁸ виявив, що лакто-вегетаріанська, сувора вегетаріанська та модифікована критсько-середземноморська дієти були значно кращими ніж контрольні дієти за наступними показниками: однофакторний аналіз – втрата ваги та біль. **Рівень 1+**

➤ Розгорнута стадія РА

Безглютенова сувора вегетаріанська дієта із наступною лакто-вегетаріанською дієтою

- Одне РКД^{389–391} виявило, що відповідачі були значно кращі ніж не відповідачі та контрольна група за наступними показниками: біль, ранкова скутість, оцінка за НАQ, число болючих і припухлих суглобів, загальна оцінка та RAI. Однак, за рентгенологічною оцінкою, силою стискання та ШОЕ значної різниці не було. **Рівень 1++**

Таблиця 9.1 Інші порівняння для розгорнутої стадії РА

Дослідження	Лікування	Наступне спостереження	Результати	Результат – краще лікування
1 РКД ³⁹³ Рівень 1++	Додавання риб'ячого жиру проти плацебо	36 тижнів	Біль (за ВАШ); зменшення денної потреби у НППЗ >30%	Риба
			Оцінка за НАQ, ранкова скутість, DAS28-СРБ, СРБ, сила стискання, число чи тип НП, число припинень лікування та тип НП, які ведуть до припинення лікування	NS
1 РКД ³⁷⁹ Рівень 1+	Середземноморська дієта проти звичайної дієти	12 тижнів	DAS28, оцінка за НАQ, SF-36, кількість припухлих суглобів, біль (за ВАШ), рівень СРБ, припинення лікування та втрата ваги	Середземноморська
			Кількість болючих суглобів, ШОЕ, загальна оцінка активності хвороби пацієнтом, ранкова скутість, SOFI та GAT	NS
1 РКД ³⁸⁰ Рівень 1+	Експериментальна дієта (для підтримання чи зменшення ваги) проти плацебо	10 тижнів	Ранкова скутість, сила стискання, час ходіння, болючі та припухлі суглоби, загальна оцінка пацієнтом і лікарем, ШОЕ та РФ	
1 РКД ³⁸¹ Рівень 1+	Експериментальна дієта з обмеженою кількістю калорій	6 тижнів	Кількість припухлих суглобів, ранкова скутість та біль	Експериментальна

	проти звичайної дієти		ІМТ, вага, кількість болючих суглобів, загальна оцінка лікарем, оцінка за НАQ та індекс Ларсена	NS
			Відмови	Звичайна
1 РКД ³⁸⁶ Рівень 1++	Додавання вітаміну Е проти плацебо	12 тижнів	Біль (ранковий, вечірній та після обраної активності), частота відповідей (біль ранком і після обраної активності), загальна оцінка ефективності пацієнтом і лікарем	Вітамін Е
			Частота відповідей (біль ввечері), RAI, ранкова скутість, припухлі суглоби та НП	NS
		20 тижнів	RAI, оцінки болю, ранкова скутість, припухлі суглоби та оцінка ефективності	NS
1 РКД ³⁸⁷ Рівень 1+	Селен проти плацебо	90 днів	СРБ, якість життя за QoL (рух руками та сприйняття здоров'я)	Селен
			Біль (за ВАШ), RAI, болючі та припухлі суглоби, ранкова скутість, якість життя (повсякденна та соціальна діяльність, настрої, фізична активність, симптоми та робота) та НП	NS
1 РКД ³⁸² Рівень 1+	Елементна дієта (гіпоалергенна) проти звичайної дієти	4 тижні	Кількість припухлих суглобів, ШОЕ, загальна оцінка здоров'я та ІМТ	Елементна
		4 та 12 тижнів	СРБ, RAI, ранкова скутість, біль	NS
		12 тижнів	Кількість припухлих суглобів, ІМТ, ШОЕ, загальна оцінка здоров'я	NS
1 РКД ³⁸³ Рівень 1+	Елементна дієта проти звичайної дієти	4 тижні	Середня сила стискування, RAI та втрата ваги	Елементна
			СРБ	NS
1 РКД ³⁸⁴ Рівень 1+	Гіпоалергенна, не алергенна дієта проти контрольної дієти	24 тижні	Кількість болючих суглобів, RAI, ШОЕ	Гіпоалергенна
			ІМТ, вага, кількість припухлих суглобів, ранкова скутість, ступінь болю (за	NS

			ВАШ), оцінка за НАQ, СРБ, відповідачі (індекс Паулюса – 20% та 50%), глобальна оцінка захворювання пацієнтом	
1 РКД ³⁸⁵ Рівень 1+	Дієта без алергенів проти дієти з обмеженою кількістю алергенів	4 тижні	Зниження ваги	Без алергенів (всі p <0,05)
			Напухлі та болючі суглоби, загальна оцінка, ранкова скутість, RAI, втомлюваність, сила стискання, час ходіння, ШОЕ, СРБ, РФ	NS
1 РКД ³⁸⁸ Рівень 1++	Суворе вегетаріанська проти невегетаріанської дієти	1 рік	ACR20 респонденти	Суворе вегетаріанська (p <0,05)
			Рентгенологічне прогресування прогресування	NS
1 РКД ³⁹² Рівень 1+	Суворе вегетаріанська проти невегетаріанської дієти	3 місяці	Зниження ваги, ревматичні болі, припухання суглобів та ранкова скутість	Суворе вегетаріанська (всі p <0,01)
			СРБ, ШОЕ, зміни в активності захворювання, середня кількість погіршення та здатності рухатися	NS
1 РКД ^{389–391} Рівень 1++	Суворе вегетаріанська проти невегетаріанської дієти Безглютенова суворе вегетаріанська дієта із наступною лакто-вегетаріанською дієтою проти усеїдності	13 місяців	припухлі та болючі суглоби, біль (за ВАШ), сила стискання, зниження ваги; загальна оцінка, ранкова скутість, НАQ, СРБ, ШОЕ, РФ (IgM), RAI	Безглютенова (всі p <0,02; p <0,001)
			РФ	NS

9.1.5 Узагальнені результати відносно документальних доказів

- Більшість випробувань показують деяку користь при використанні різних дієтичних модифікацій чи добавок, але здається, що модифікації не чинять глобального покращення на активність хвороби та функціонування^{376–379,381–391}.
- Найбільш ефективною дієтою була безглютенова дієта із наступною вегетаріанською дієтою, хоча ці пацієнти також отримували фізіотерапію^{389–391}. Інші дієти з корисним впливом на активність захворювання включають «безалергенову» дієту³⁸⁵, елементну дієту³⁸², та дієту з обмеженою кількістю алергенів у деяких пацієнтів,³⁸⁴ середземноморську дієту^{378,379}, омега-3 та поліненасичені жирні кислоти.³⁷⁷

9.1.6 Обґрунтування рекомендацій

ГРН відмітила, що багато дієтичних втручань здавалося були корисними при застосуванні разом із загальноприйнятим лікуванням. Однак, дієта не давала позитивних результатів у широкому спектрі показників та на підтримку рекомендації лише дієти не було достатньо доказів. Не було послідовного доказу переваги якої-небудь окремої дієти. Окремі дієти могли бути непопулярними у деяких пацієнтів, такі як вегетаріанські дієти, а інші могли бути неприємними, що призводило до недотримання, такі як елементні дієти. Було вирішено, що у рекомендації слід надати пацієнтам з РА певні орієнтири. Мала місце дискусія відносно доказу того, що принципи середземноморської дієти* можуть бути корисними у хворих з РА, зокрема з причині впливу такої дієти на серцево-судинні фактори ризику. Оскільки:

- хворі з РА мають більший ризик серцево-судинного захворювання, ніж інша частина популяції,
- така дієта може бути корисною для скелетно-м'язових симптомів РА,
- цього типу дієти дотримуються з більшою імовірністю, ніж деяких інших несмачних дієт.

РЕКОМЕНДАЦІЯ

R44 Надайте інформацію людям з РА, які бажають поекспериментувати зі своєю дієтою, що немає переконливого доказу, що це буде корисно для їхнього артриту. Однак, вони можуть бути заохочені дотримуватися принципів середземноморської дієти (більше хліба, фруктів, овочів та риби; менше м'яса та заміна масла та сиру на продукти на основі овочевих та рослинних олій).

9.2 Додаткові методи лікування

9.2.1 Вступ (клінічні аспекти)

Загальноновживані підходи до лікування РА не завжди є настільки успішними, як того хотіли би працівники охорони здоров'я чи пацієнти. Пацієнти часто непокояться відносно побічних ефектів призначених препаратів, про що свідчать дзвінки на телефон гарячої лінії Національного товариства ревматоїдного артриту (NPAS – National Rheumatoid Arthritis Society) із цього питання. У поєднанні з неповною ефективністю та тривогою відносно токсичності при застосуванні загальноновживаних препаратів, зрозуміло, що хворі з РА будуть вивчати інші підходи аби намагатися допомогти собі зі своєю хворобою. Вони не мають нестачі готових рішень, за допомогою безлічі статей та рекламних об'яв у газетах, журналах, інтернеті, на телебаченні та радіо, які дають інформацію про додаткові альтернативні та інші нефармакологічні втручання, які заявляють, що полегшать або (свідома неправда) вилікують їх артрит. Спостереження показали, що значна частина хворих з РА буде випробовувати додаткові та альтернативні методи³⁹⁵ при імовірній нестачі повного задоволення загальноновживаними підходами, а також бажанні допомогти собі. Пацієнти із запальним артритом на ранній стадії можуть спробувати альтернативні засоби перш ніж звернутися до свого сімейного лікаря. Із бази даних NPAS випадковим чином були відібрані 100 членів NPAS та 100 добровольців NPAS із Великобританії, яких попросили перерахувати, яким серед всіх доступних варіантів терапії вони віддають перевагу, і за інформаційним пошуком був відібраний «топ-шість». Найбільш

* Було вирішено раціональним рекомендувати принципи середземноморської дієти.

популярними способами лікування були: акупунктура, мідні браслети, аромотерапія, масаж, рефлексотерапія та гомеопатія.

9.2.2 Вступ (клініко-методологічні аспекти)

Ми шукали дослідження, що оцінювали, які аспекти додаткових, альтернативних чи інших нефармакологічних втручань є ефективними у пацієнтів з РА (рання та розгорнута стадії). Внаслідок невеликого обсягу документів, були відібрані всі типи випробувань, які стосувалися популяції з Великобританії.

Був знайдений один МА,³⁹⁶ 2 РКД³⁹⁷⁻³⁹⁹ та 1 серія випадків⁴⁰⁰ які задовольняли критеріям включення. Один РКД^{398,399} був опублікований у вигляді двох окремих статей, у яких повідомлялося про різні строки спостереження, однак воно було виключене через методологічні обмеження (не сліпе і не здійснений ІТТ-аналіз). Методологічні обмеження досліджень, які залишилися, полягали у наступному: РКД класифіковане як 1+ було не сліпим і не мало виключень. МА класифікований як 1++ здійснював якісну оцінку включених випробувань і тестував гетерогенність.

➤ Змішана вибірка (рання та розгорнута стадії РА)

SR/МА кокранівської бази даних (Cochrane data base)³⁹⁶ був добре проведеним. 2 РКД включені до аналізу порівнювали акупунктуру із плацебо. Однак, вони відрізнялися у відношенні:

- втручання [РКД використовувало акупунктуру (маніпуляція голками); РКД використовувало електроакупунктуру]
- розміру дослідження (діапазон N=20 та N=64)
- якості дослідження – максимальна оцінка 5 (N=1 дослідження гарної якості; 1 дослідження задовільної якості)
- тривалість дослідження – тривалість втручання (1 РКД 5 тижнів; 1 РКД 3 місяці).

Додаткове РКД³⁹⁷ оцінювало лікування за допомогою масажу у порівнянні зі стандартним лікуванням у 22 пацієнтів (тривалість хвороби пацієнтів не згадувалася) у 4-тижневий період.

➤ Розгорнута стадія РА

Серія випадків⁴⁰⁰ - досліджували гомеопатичні препарати на рослинній основі + антиоксиданти (вітамін С 1000 мг і вітамін Е 800 мг внутрішньом'язово) у 30 пацієнтів у 5-тижневий період.

9.2.3 Методологія клінічно-економічного обґрунтування

Статей відносно клінічно -економічного аналізу виявлено не було.

9.2.4 Клінічні доказові положення

➤ Змішана вибірка (рання та розгорнута стадії РА)

- Один МА³⁹⁶ виявив, що електроакупунктура була значно кращою ніж плацебо за показниками: біль (шкала 0–4) у кінці лікування – 24 години та на 4-й місяць наступного спостереження. **Рівень 1++**
- Той самий МА³⁹⁶ виявив, що між акупунктурою та плацебо не було значної різниці в кінці лікування – 5 тижнів за показниками: біль (за ВАШ) в кінці лікування – 5 тижнів; припухлі та болючі суглоби в кінці лікування – 5 тижнів; активність хвороби (за DAS);

оцінка за опитувальником загального стану здоров'я (global health questionnaire); ШОЕ; СРБ; споживання анальгетиків; загальна оцінка пацієнтом. **Рівень 1++**

- Одне РКД³⁹⁷ виявило, що ручний масаж був значно кращим ніж контроль (стандартне лікування) на 4-й тиждень (кінець лікування, зміна відносно вихідного рівня) за показниками: біль (за ВАШ), тривога (STAI), депресія (POMS) та сила стискання. **Рівень 1+**

➤ *Розгорнута стадія РА*

Одна серія випадків⁴⁰⁰ виявила, що на 5-й тиждень (кінець дослідження, зміна відносно вихідного рівня), пацієнти, яких лікували за допомогою гомеопатичних препаратів на рослинній основі + антиоксиданти, відчули зниження болю (за ВАШ) (зміна відносно вихідного рівня -1,5), підвищений рівень самопочуття (за ВАШ) та знижене обмеження рухів. Крім того, мало місце успішне зменшення доз препаратів, які пацієнти перед тим приймали (всі препарати, які викликають побічні ефекти – НППЗ, МТ та/чи парацетамол – були одразу ж виключені). Рівень 3

9.2.5 Обґрунтування рекомендацій

ГРН вирішила, що докази на користь ефективності будь-якої додаткової терапії чи медикаментів були недостатніми; ГРН було розчарована цим, беручи до уваги загальну популярність такого лікування. Підтверджуючий доказ мали лише короткострокове дослідження електроакупунктури та 4-тижневе дослідження ручного масажу. Змішування гомеопатичних препаратів на рослинній основі у короткостроковому дослідженні дозволяло знизити дозу анальгетиків. Однак, ГРН вирішила, що ніщо із цього не представляє собою вагомий доказ аби надати офіційні рекомендації. ГРН виявила, що користь додаткової терапії була схожою з користю анальгетиків, що забезпечували короткостроковий позитивний результат і, що це повинно бути відображено у рекомендаціях. Відчувалось, що інформацію відносно недостатності доказів слід надавати пацієнтами, але, якщо вони таки обирають спробувати додаткове чи альтернативне лікування, тоді слід забезпечити, щоб вони не виключали звичайну терапію. Окремі члени відмітили, що із їхнього досвіду, у пацієнтів, які використовують додаткові лікування, може розвиватися систематична помилка оцінки, що може вплинути на лікування, яке надається міждисциплінарною командою. ГРН вирішила, що цю точку зору не слід підтримувати.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R45 Надайте інформацію людям з РА, які бажають спробувати додаткові способи лікування, що хоча окремі із них можуть забезпечити короткотривалу симптоматичну користь, їх довготривала ефективність слабо доведена чи немає доказів.

R46 Якщо особа з РА вирішує спробувати додаткову терапію, попередьте її, що:

- ці підходи не повинні замінити звичайне лікування
- це не повинно наносити шкоди установкам членів міждисциплінарної команди чи впливати на запропоноване лікування.

Коментар робочої групи

Враховуючи прихильність вітчизняних хворих до нетрадиційної медицини, слід особливо ретельно роз'яснити хворому на РА, що ніякі нетрадиційні методи лікування не зможуть суттєво вплинути на перебіг хвороби, а основна роль належить фармакотерапії, зокрема, базисним препаратам.

10. РЕКОМЕНДАЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З ОЦІНКОЮ ТЕХНОЛОГІЇ NICE

Рекомендації у цьому розділі є чинними настановами NICE з оцінки технології. Вони були сформульовані, як частина оцінки технології, і не розробниками власне рекомендацій. Вони повинні бути включені у ці настанови разом з процедурами розробки клінічних настанов NICE, і доказ на підтримку таких рекомендацій може бути знайдений за допомогою окремих оцінок.

- Ревматоїдний артрит (резистентний) – ритуксімаб (Настанова NICE з оцінки технології 126) *Доступно на www.nice.org.uk/TA126*

Ритуксімаб у комбінації з метотрексатом рекомендований, як варіант для лікування дорослих з важким активним ревматоїдним артритом, які мали неадекватну відповідь чи непереносимість інших засобів що модифікують перебіг ревматичного захворювання (DMARD), включаючи лікування за допомогою принаймні одного інгібітору фактору некрозу пухлини α (ФНП- α).

Лікування за допомогою ритуксімабу із метотрексатом слід продовжувати лише якщо після початку терапії є адекватна відповідь. Адекватна відповідь визначається, як покращення індексу активності хвороби (DAS28) на 1,2 бали чи більше. Повторення курсу лікування за допомогою ритуксімабу із метотрексатом слід проводити не частіше ніж кожні 6 місяців.

Лікування за допомогою ритуксімабу із метотрексатом повинно розпочинатися, спостерігатися та оцінюватися на предмет відповіді лікарем-спеціалістом, який має досвід у діагностиці та лікуванні ревматоїдного артриту.

- Ревматоїдний артрит (резистентний) – абатацепт (Настанова NICE з оцінки технології 141) *Доступно на www.nice.org.uk/TA141*

Абатацепт не рекомендований (в межах його реєстраційного свідоцтва) для лікування хворих з ревматоїдним артритом.

Пацієнти, які на даний час приймають абатацепт для лікування ревматоїдного артриту, повинні мати право вибору продовжувати терапію доки вони та їхні лікарі не вирішать доцільним припинити її.

- Адаліумаб, етанерцепт та інфліксімаб для лікування ревматоїдного артриту (Настанова NICE з оцінки технології ¹³⁰). *Доступно на www.nice.org.uk/TA130*

Інгібітори фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α) – адаліумаб, етанерцепт та інфліксімаб – рекомендовані, як варіанти лікування дорослих, які мають обидві вказані нижче характеристики:

- Активний ревматоїдний артрит, оцінений за індексом активності хвороби (DAS28) вище ніж 5,1, підтверджений принаймні двічі, 1 місяць різниці
- Мали випробування двох засобів, що модифікують перебіг ревматичного захворювання (DMARD), включно із метотрексатом (якщо не протипоказаний). Випробування DMARD визначається, як нормальне тривалістю 6 місяців, із 2 місяцями на стандартній дозі, якщо тільки значна токсичність не обмежила дозу чи тривалість лікування.*

* Ці рекомендації з «Адаліумаб, етанерцепт та інфліксімаб для лікування ревматоїдного артриту» (Настанова NICE з оцінки технології¹³⁰).

Інгібітори ФНП- α^{12} у нормі повинні бути використані у комбінації з метотрексатом. Якщо пацієнт не переносить метотрексат або, якщо лікування метотрексатом було визнане недоцільним, адаліумаб і етанерцепт можуть призначатися як монотерапія¹¹.

Лікування із використанням інгібіторів ФНП- α^{12} слід продовжувати лише, якщо на 6-й місяць після початку терапії має місце адекватна відповідь. Адекватна відповідь визначається, як покращення показника DAS28 на 1,2 бали чи більше^{11,12}.

Після початкової відповіді лікування** повинне контролюватися не рідше ніж раз у 6 місяців із оцінкою DAS28. Лікування повинне бути припинене, якщо адекватна відповідь (як визначено у 1.4.4.6) не підтримується¹¹.

Альтернативний інгібітор ФНП- α^{12} може бути розглядатися для пацієнтів, у яких лікування припинене через небажане явище перед початковою 6-місячною оцінкою ефективності, за умови, що ризики та користь були повністю обговорені з пацієнтом і задокументовані¹¹.

Збільшення дози інгібіторів ФНП- α^{12} вище дозволеної стартової дози не рекомендоване¹¹.

Лікування¹² у нормі має бути розпочато за допомогою найменш дорогого препарату (враховуючи вартість введення, необхідну дозу та ціну за дозу). Це може вимагати потреби у варіюванні в індивідуальних випадках через різницю у способі введення та схемі лікування¹¹.

Використання інгібіторів ФНП- α^{12} для лікування важкого, активного прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не лікувалися за допомогою метотрексату чи інших DMARD, не рекомендоване¹¹.

Початок використання інгібіторів ФНП- α^{12} та наступна оцінка відповіді на лікування та небажаних явищ має проводитися лише спеціалістом ревматологом з досвідом використання цього засобу¹¹.

11. ОБЛАСТІ ДЛЯ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Наскільки рентабельними є МРТ та ультразвук у встановленні діагнозу та прогнозу синовіту дрібного суглобу?

Наскільки рентабельним є використання анти-ЦЦП у встановленні діагнозу та прогнозу раннього запального артриту?

Подальші оцінки, у тому числі дослідження рентабельності у хворих з ревматоїдним артритом повинні включати наступне:

- Пов'язана із хворобою письмова інформація на ранній стадії захворювання
- Письмові матеріали відносно самостійного лікування на ранній та розгорнутій стадії захворювання
- Структурована 1:1 інформація, що дається на ранній та розгорнутій стадії захворювання
- Курси підвищення кваліфікації та уточнення
- Довготривала користь програм групової поведінкової терапії

** «Лікування» та «інгібітори TNF- α » відносяться до адаліумабу, етанерцепту та інфліксімабу.

- Програма самостійного лікування артриту та самостійного лікування хронічного захворювання на ранній стадії та розгорнутого із досліджуваними вибірками, рекрутованими у клініках для амбулаторних хворих.

У хворих із ревматоїдним артритом повинні мати місце наступні подальші оцінки, у тому числі дослідження рентабельності:

- Відносно тренувань, найкращих методів харчування, оптимального режиму та рівня активності та методів максимізації довготривалої відповідності
- Окремі компоненти загальної фізіотерапії із акцентом на ефективності електрофізичних засобів та вибір оптимального часу для них протягом хвороби.

У хворих із ревматоїдним артритом повинні мати місце наступні подальші оцінки, у тому числі дослідження рентабельності:

- Загальна трудотерапія
- Користь трудових реабілітаційних програм як для тих, хто нині працює, але ризикує втратити роботу, так і для тих, хто вже безробітний, але потребує допомоги у працевлаштуванні.

Повинна бути оцінена роль DMARD у лікуванні легкого ревматоїдного артриту.

Повинна бути оцінена рентабельність раннього лікування за допомогою біопрепаратів (до невдачі з двома загальнозживаними DMARD).

Який вплив тривалості симптомів на наслідки хвороби?

Яка стратегія лікування є найбільш відповідною, коли перший інгібітор ФНП- α зазнав невдачі?

Мають бути досліджені елементи ролі медсестри, які справляють найбільшу користь на результати при ранньому та розгорнутому РА.

Джерело: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, 2010.

РЕКОМЕНДАЦІЇ EULAR 2010

ШКАЛА РІВНІВ ДОВЕДЕНOSTІ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ (Джерело – Oxford Centre for Evidence-based Medicine, March 2009)

РІВНІ ДОВЕДЕНOSTІ

Рівень	Окреме дослідження	Метод
1a	Систематичний огляд (SR) однаковості діагностичних досліджень рівня 1	Систематичний огляд однаковості рандомізованих контрольованих досліджень
1b	Валідація когортного дослідження із належними стандартами порівняння	Окреме рандомізоване контрольоване дослідження з вузьким довірчим інтервалом
1c	Специфічність є настільки високою, що позитивний результат включає діагноз ("SpPin"), або специфічність є настільки високою, що негативний результат виключає діагноз	Усі або жоден
2a	Систематичний огляд однаковості	Систематичний огляд однаковості

	діагностичних досліджень рівня >2	когортних досліджень
2b	Пошукове когортне дослідження з належними стандартами порівняння	Окреме когортне дослідження (включно із рандомізованим контрольованим дослідження низької якості, наприклад, подальши спостереженням <80%). Дослідження результатів, екологічні дослідження
3a	Систематичний огляд однаковості досліджень рівня 3b і більш ефективних досліджень	Систематичний огляд однаковості досліджень випадок-контроль
3b	Непоследовне дослідження або без послідовно застосовуваних стандартів порівняння	Окреме дослідження випадок-контроль
4	Дослідження випадок-контроль, слабкий або залежний стандарт порівняння	Дослідження серії випадків (і когортні дослідження, і дослідження випадок-контроль низької якості)
5	Думка експерта без докладної критичної оцінки або засноване на фізіології, лабораторних випробуваннях або «перших принципах»	Думка експерта без докладної критичної оцінки або засноване на фізіології, лабораторних випробуваннях або «перших принципах»

ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Ступінь	Основа доказів
A	Послідовні дослідження рівня 1
B	Послідовні дослідження рівня 2 або 3 або екстраполяція з досліджень рівня 1
C	Дослідження рівня 4 або екстраполяція з досліджень рівня 2 або 3
D	Докази рівня 5 або непоследовні і суперечливі дослідження будь-якого рівня

Учасники кожної підгрупи докладно обговорювали докази, підготовлені науковими співробітниками в рамках SLR, і узгодили п'ять з восьми рекомендацій з відповідної тематики. Ці попередні твердження стосовно лікування РА синтетичними DMARD, ГК та біологічними засобами, а також стосовно стратегій лікування та економічних аспектів, пройшли ретельний аналіз усією Робочою групою, були узагальнені та пройшли процес голосування. У результаті цього процесу були розроблені 15 рекомендацій стосовно медикаментозного лікування та терапевтичних стратегій. Кожну з цих 15 рекомендацій оцінили з економічної точки зору відповідно до результатів, отриманих економічною підгрупою Робочої групи.

15 рекомендацій представлені нижче. Рівень доказової бази та ступінь переконливості кожної рекомендації представлені у таблиці. Економічна оцінка наведена у Таблиці 3. 15 рекомендацій згруповані не за ступенем важливості, а у логічній послідовності або у процедурній чи хронологічній послідовності, окрім двох перших пунктів, які є основою для усіх наступних пунктів. Вони також є основою алгоритму, наведеного на Малюнку 1.

Рівні доказовості, ступені рекомендації та рівень згоди рекомендацій EULAR, 2010.

Рекомендація	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації	Рівень згоди
1	1a	A	9.9±0.4
2	1b	A	9.7±0.7
3	1a	A	9.8±0.5
4	1a	A	8.6±1.5
5	1a-	A	8.5±2.0

Рекомендація	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації	Рівень згоди
6	1a-	A	8.7±1.7
7	5	D	8.8±1.7
8*	1b	A	9.3±1.5
	4	C	
9	1b	A	9.5±0.9
10	1a-	B	8.1±1.6
11	1b	B	9.2±1.2
12	3b	B	8.4±1.6
13	4	C	8.5±1.9
14	2b	C	8.0±2.3
15	3b	C	9.5±1.1

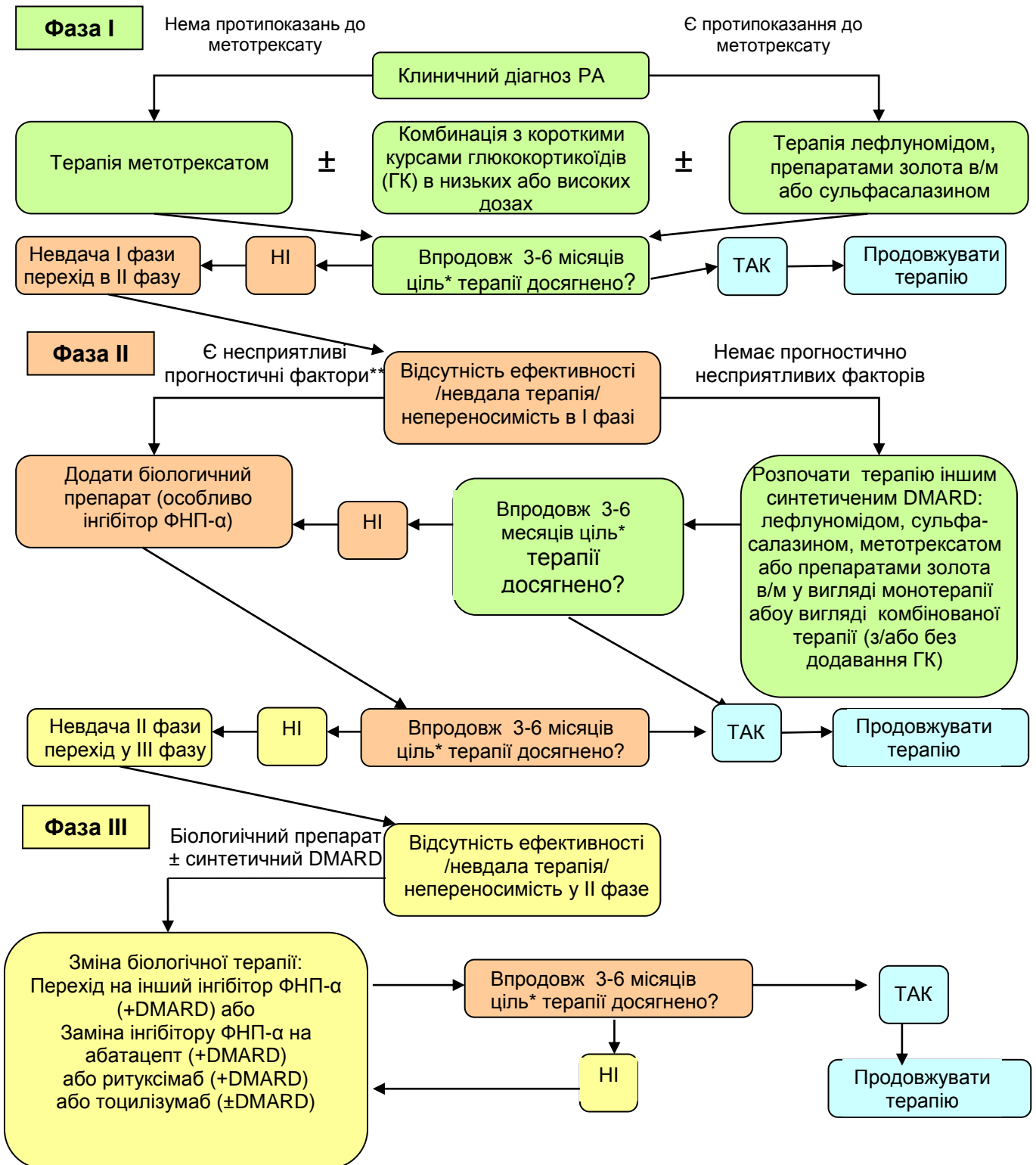
* - різні рівні доказовості для окремих складових рекомендації – див. пояснення в тексті.

- (1) *Синтетичні DMARDs на ранньому етапі.* Робоча група дійшла одностайної думки про те, що для переважної більшості хворих на РА перший лікувальний підхід має включати синтетичні DMARDs, адже значний відсоток пацієнтів може досягти дуже низького рівня активності захворювання або ремісії³⁶⁻³⁹. Типи DMARD із доведеною ефективністю розглянуті у пунктах 3 – 6. Окрім того, оскільки будь-яка затримка початку застосування DMARD у пацієнтів з РА може призводити до гіршого наслідку порівняно з початком лікування на ранньому етапі^{8, 10, 40}, лікування DMARD слід розпочинати якнайшвидше після встановлення діагнозу РА. Однак нелегко діагностувати РА на дуже ранньому етапі, тому підозра на діагноз РА може бути достатньою для призначення DMARD. Важливо підкреслити, що Американський коледж ревматології (ACR) та EULAR спільно розробили нові критерії, що стосуються цієї фази захворювання⁴¹.
- (2) *Лікування, спрямоване на досягнення ремісії чи низької активності захворювання.* Безсумнівно, досягнення ремісії чи низької активності захворювання забезпечує кращі структурні та функціональні наслідки, аніж лікування, яке призводить до збереження у пацієнта залишкової активності захворювання^{11,42-46}. Чим раніше буде досягнуто цей стан, тим краще^{43,47}. Отже, ремісія є основною терапевтичною метою, особливо, на ранній стадії РА, хоча низька активність захворювання може бути належною альтернативою, зокрема, у пацієнтів з тривалим РА. Цей висновок підтвердив експертний комітет, який нещодавно залучили до процесу визначення терапевтичної мети при РА⁴⁸. Стратегічні дослідження показали, що досягнення низької активності захворювання або ремісії шляхом корегування лікування кожні 1 – 3 місяці у поєднанні з суворим моніторингом забезпечує кращі клінічні, рентгенологічні та функціональні наслідки, аніж неструктуроване подальше спостереження^{11,13,39}. Отже, терапевтичну мету бажано досягти чи майже досягти упродовж 3-х місяців, і її необхідно обов'язково досягти максимум упродовж 6 місяців. Оскільки зазначений період не вивчали під час порівняльних досліджень, він визначений експертами з огляду на 1- – 3-місячний період для переходу з одного лікування на інше у процесі стратегічних досліджень¹¹⁻¹⁴, а також з огляду на дані про те, що активність захворювання через 3 – 6 місяців після початку лікування визначає наслідки на пізніших етапах⁵⁰. Упродовж цього періоду у 3 – 6 місяців пацієнти повинні перебувати під ретельним спостереженням (при потребі щомісяця), і призначене їм лікування доцільно збільшувати чи кардинально змінювати на інше⁴⁸. Згідно з цими рекомендаціями необхідно проводити регулярний моніторинг. Хоча у

різноманітних стратегічних дослідженнях застосували різні способи вимірювання²¹, експерти рекомендують застосовувати комплексні засоби визначення активності захворювання, які містять суглобові рахунки⁴⁸. У цьому зв'язку нещодавно проаналізували актуальні засоби визначення активності захворювання, які включають: рахунок активності захворювання (DAS), рахунок активності захворювання за 28-а суглобами (DAS28), спрощений індекс активності захворювання та клінічний індекс активності захворювання⁵¹.

- (3) *MT як препарат першого вибору.* MT є високоефективним лікарським засобом, який модифікує перебіг захворювання⁵². Нещодавно проведені дослідження вказують на те, що MT у більш високих щотижневих дозах (20 – 30 мг) є ефективнішим за MT у більш низьких щотижневих дозах (7,5 – 15 мг)^{2,53}. MT вважають основним лікарським засобом при РА⁵⁴ з точки зору його ефективності як монотерапії, і його здатності підвищувати ефективність біологічних DMARDs у комбінованій терапії⁵⁵⁻⁵⁹. Він також має позитивний профіль довготривалої безпеки⁶⁰. MT ефективний у пацієнтів з раннім РА, які раніше не отримували DMARD^{13, 49, 56, 61}, і його клінічну ефективність не перевершують ані інші синтетичні DMARDs, ані монотерапія інгібітором фактору некрозу пухлини (ФНП)^{37, 55, 56, 62}. Саме тому Робоча група дійшла висновку, що лікування MT слід розпочинати якомога раніше у пацієнтів з РА. Окрім рекомендації щодо застосування MT це твердження обумовлює ще три аспекти: по-перше, словосполучення «частина першої терапевтичної стратегії» вказує на те, що MT необхідно поєднувати з іншими засобами (див. нижче); по-друге, вказівка на «активний РА» наголошує, що пацієнти з низькою активністю захворювання не обов'язково потребують лікування MT; і, по-третє, твердження опосередковано вказує на те, що стратегію лікування MT слід застосувати у пацієнтів з активним РА, які раніше не отримували MT, а лише інші синтетичні DMARDs. Як правило, ця рекомендація не поширюється на пацієнтів, яким протипоказане застосування MT (див. нижче).
- (4) *Лефлуномід, ССЗ або ін'єкційні препарати золота.* На сьогоднішній день немає достатніх доказів того, що лефлуномід, ССЗ або внутрішньом'язове застосування солей золота є гіршими за MT^{37 38 62-64}. Тим не менше, з огляду на масив даних стосовно ефективності та безпечності MT, три вищевказаних DMARDs слід застосовувати замість MT в якості першої терапії DMARD переважно у випадку протипоказань (чи при непереносимості) MT. За аналогією з попереднім пунктом, ці альтернативи MT слід також розглядати як елемент стратегії лікування. Досить суттєва роль парентерального застосування солей золота є предметом активних дебатів, проте цей вид терапії може бути обґрунтований наявними на даний момент доказами високого рівня^{63, 65, 66}. Зрештою це рішення підтримала більшість членів Робочої групи. Окрім вищевказаних лікарських засобів, при РА також застосовують протималарійні засоби (гідроксихлорохін та хлорохін). Вони демонструють певну ефективність в якості монотерапії з точки зору ознак та симптомів⁶⁷ і часто використовуються у складі комбінованих видів лікування^{42, 68, 69}. Однак ще не вдалося чітко встановити, чи забезпечують протималарійні засоби у складі комбінованої терапії додаткову ефективність. Окрім того, протималарійні засоби достатньо не впливають на структурні ушкодження, особливо, порівняно з іншими засобами, наприклад, ССЗ⁷⁰. Отже, ці засоби не вказані у рекомендації більш настійливо. Тим не менше, з огляду на їх клінічну ефективність у формі монотерапії, вони можуть мати певну користь для пацієнтів з легким перебігом захворювання, яким протипоказані інші сполуки.
- (5) *Монотерапія або комбінована терапія синтетичними DMARD.* За останні два десятиріччя встановили, що комбінована терапія різноманітними синтетичними DMARDs забезпечувала кращу ефективність аніж монотерапія^{7, 42, 68, 69, 71}. На підтримку припущення про додаткові переваги часто використовували результати

клінічних досліджень, під час яких вивчали додавання синтетичних DMARDs до МТ у пацієнтів з залишковою активністю захворювання незважаючи на лікування МТ72, 73, проте ці дослідження не передбачали відповідну контрольну групу (переведення на інший вид лікування), а кількість пацієнтів з відповіддю на лікування, які отримували комбінований режим, не перевищувала кількість пацієнтів з відповіддю на лікування на фоні відповідної монотерапії74. Для глибокого усвідомлення цієї рекомендації доцільно розглянути той факт, що у більшості клінічних досліджень, під час яких проводили пряме порівняння комбінованої терапії і монотерапії, ГК використовували або в якості обов'язкового елемента у групі комбінованої терапії, або режим застосування ГК відрізнявся в обох групах, що, можливо, пояснює перевагу комбінованої терапії74. Декілька інших досліджень вказують на те, що за відсутності ГК, ані застосування комбінації синтетичних DMARDs, ані покрокової стратегії використання комбінованої терапії не є кращими за монотерапію чи переведення на інші DMARDs з точки зору основних наслідків захворювання49,75–77. Систематичний аналіз літератури з цього питання дозволив дійти достовірного висновку18. Окрім того, у пацієнтів, які раніше не отримували DMARD, співвідношення ефективності і токсичності свідчить на користь монотерапії МТ замість комбінованої терапії, хоча ці докази не були переконливими у пацієнтів з неадекватною відповіддю на DMARD78. Отже, у цьому випадку Робоча група використовує слово «може». Важливо пам'ятати про те, що якщо комбінована терапія синтетичними DMARDs не дозволяє досягти терапевтичної мети, неможливо встановити, який з лікарських засобів був недостатньо ефективним, і це заважає краще використовувати синтетичні DMARDs. Це твердження містить ще й інший елемент, а саме словосполучення «незалежно від включення ГК». Комітет дійшов одностайної думки про те, що включення ГК до монотерапії чи до комбінованої терапії DMARDs покращує наслідки захворювання. Однак дослідження, які передбачали пряме порівняння ГК плюс монотерапія DMARD у порівнянні з ГК плюс комбінована терапія DMARDs, не проводили.



* - клініко-лабораторна ремісія або мінімальна клінічна активність

** - РФ, анти-ЦЦП, особливо у високих титрах, дуже висока активність РА, ранні ознаки руйнування суглобів.

(6) *Глюкокортикоїди*. ГК демонструють не лише протизапальний ефект, але й чітко вказують на здатність модифікувати захворювання^{5, 79, 80}. Підтвердження того, що монотерапія DMARD так само ефективна, що й комбінована терапія DMARD, вказує на те, що значно кращі наслідки досліджень комбінованого лікування синтетичними DMARDs і ГК у порівнянні з монотерапією DMARD можна пояснити наявністю ГК у схемі лікування^{7, 12, 42}. Важливі докази цього підходу були отримані під час

досліджень, які довели корисний ефект включення ГК до монотерапії DMARD^{3,4}. Додавання ГК до DMARDs виявилось успішним при низьких дозах ГК (< 10 мг/добу)^{3, 4, 42}, однак швидшого покращення можна досягти при використанні ГК у більш високих дозах на короткий період^{7,49}. Однак більшу ефективність ГК у високих дозах ще не порівнювали з ефективністю ГК у низьких дозах, і, отже, цей висновок не має достатніх доказів. Слід зауважити, що довготривале застосування ГК може призводити до побічних явищ⁸¹, проте проблеми безпеки можуть виникати і у проміжний період, хоча більшість досліджень токсичності ГК є недостатньо якісними і нетривалими. Тим не менш, на думку Робочої групи, не слід нехтувати токсичністю ГК, особливо, у проміжний і довготривалий період. Отже, ГК слід застосовувати з обережністю і, бажано, лише нетривалими курсами. Відповідно, дозу ГК слід знижувати якнайшвидше з огляду на клінічну ситуацію. Безпечність ГК також стала важливим аспектом рекомендацій EULAR стосовно лікування ГК⁸².

- (7) *Включення до схеми лікування біологічного DMARD або перехід на інший синтетичний DMARD.* Це твердження підкреслює важливість прогностичних маркерів у прийнятті терапевтичних рішень при РА. До факторів, які здатні незалежно прогнозувати несприятливі наслідки, відносять: (a) наявність аутоантитіл, тобто ревматоїдного фактора та/або антитіл до цитрулінованого пептиду, особливо, у високих титрах; (b) високу активність захворювання, що визначається за допомогою комплексних засобів оцінки (DAS, DAS28, Спрощеного індексу активності захворювання та Клінічного індексу активності захворювання), оцінки припухлих суглобів або реактантів гострої фази (С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів); (c) виникнення ерозії на ранньому етапі⁸³⁻⁸⁷. Ці фактори нещодавно поєднали у моделі ризиків⁸⁸. Робоча група погодилася, що пацієнтів, які не досягають терапевтичної мети при застосуванні початкової стратегії лікування синтетичними DMARDs і у яких відсутні вищевказані несприятливі прогностичні маркери, можна переводити на інший синтетичний DMARD за 3 – 6 місяців до прийняття подальших рішень стосовно призначення біологічного препарату. Ці інші DMARD вказані у рекомендації 4. Однак пацієнти, у яких початкова терапія DMARD виявилася неефективною і у яких наявні несприятливі прогностичні маркери, повинні отримувати біологічний DMARD на додаток до синтетичного DMARD. Цікаво, що під час нещодавно проведеного дослідження (не увійшло до SLR), намагаючись подолати брак інформації завдяки введенню контрольної групи з активним лікуванням, було встановлено, що у пацієнтів з раннім РА, у яких не вдалося досягти низької активності захворювання після 3-х місяців монотерапії MT, включення до схеми лікування інгібітору ФНП забезпечило значно кращі клінічні наслідки, аніж включення у лікування ССЗ плюс гідроксихлорохін⁸⁹. Ці дані також підтримують висновки, представлені у рекомендаціях 5 і 6, про те, що комбіноване лікування синтетичними DMARD без додавання ГК (навіть потрійне лікування MT, ССЗ та гідроксихлорохіном) має обмежену ефективність і може не мати більшу ефективність, ніж переведення пацієнтів на лікування ССЗ, що було продемонстровано у дослідженні BeSt¹². Ця обмежена (проте частково продемонстрована) ефективність зазначеного режиму лікування синтетичними DMARD також підтримує думку експертів про необхідність переведення пацієнтів, для яких перша стратегія лікування на основі DMARD виявилася неефективною, на інший DMARD (або зрештою на комбіноване лікування DMARD). І, навпаки, у пацієнтів, у яких початковий курс MT чи інших синтетичних DMARDs (в ідеалі з ГК) виявився неефективним і у яких виявлені несприятливі прогностичні фактори, можна застосовувати біологічний DMARD загалом та інгібітор ФНП зокрема. Однак слід підкреслити, що цей підхід на основі диференційованого лікування, яке визначається за прогностичними факторами, ще не досліджували під час рандомізованих, контрольованих чи обсерваційних клінічних досліджень. Отже, це твердження

відповідає рівню експертної думки, проте підтверджується різноманітними непрямыми доказами, які представлені в опублікованій літературі.

- (8) *Початок лікування інгібітором ФНП.* Це розширює рекомендацію № 7 стосовно пацієнтів, вказаних у попередній рекомендації, наголошуючи на ефективності біологічних препаратів у випадку неефективності синтетичних DMARDs (рівень 1a, ступінь А) і необхідності їх комбінування з МТ (або іншими DMARDs), оскільки такий комбінований режим має більшу ефективність, ніж монотерапія більшістю біологічних препаратів; це добре встановлено стосовно інгібіторів ФНП (на підставі відповідних порівняльних досліджень фази III^{55, 56}) та стосовно ритуксимабу та тоцилізумабу (на підставі порівняльних досліджень фази II^{58,59}) (рівень 1b, ступінь А). На момент систематизованого аналізу літератури інгібітори ФНП та тоцилізумаб були єдиними біологічними препаратами, ліцензованими у Європі для лікування пацієнтів з активною формою РА, незважаючи на лікування синтетичними DMARD. Ритуксимаб та абатацепт на сьогоднішній день ліцензовані лише для застосування після встановлення неефективності інгібіторів ФНП. У США (але на даний момент не у Європі) абатацепт також можна застосувати у цій першій категорії пацієнтів. У світлі нещодавно отриманих даних клінічних досліджень^{90,91} європейські регуляторні органи можуть у плановому порядку затвердити абатацепт та ритуксимаб за аналогічними показаннями як перші біологічні препарати. Слід зауважити, що деякі інгібітори ФНП, наприклад, адаліумаб або етанерцепт ліцензовані як монотерапія з огляду на їх ефективність у клінічних дослідженнях, проте дані про їх клінічні переваги відносно монотерапії МТ неоднозначні^{55, 56, 92}. Згідно нещодавно отриманих даних монотерапія тоцилізумабом є більш ефективною, ніж монотерапія DMARDs, наприклад, МТХ^{93,94}. Однак дизайн цього рандомізованого клінічного дослідження не передбачав третю групу комбінованого лікування обома препаратами. Отже, залишається незрозумілим, чи є монотерапія тоцилізумабом у пацієнтів з раннім РА такою ж чи менш ефективною, ніж комбінована терапія тоцилізумабом та МТ. На сьогоднішній день, найбільший масив даних безпеки був накопичений стосовно інгібіторів ФНП, адже їх застосовують понад десятиріччя і наявні великі реєстри із даними за тривалий період. До цих сполук відносяться адаліумаб, етанерцепт та інфліксимаб, проте цертолізумаб та голіумаб також затверджені. Проте слід пам'ятати, що це відображає сучасну думку експертів, яка може змінитися у майбутньому, зокрема, в наслідок затвердження інших біологічних засобів як потенціального першого біологічного засобу для пацієнтів з неадекватною відповіддю на DMARD, тобто тоцилізумабу у Європі та абатацепту у США та інших неєвропейських країнах. При цьому доцільно зауважити, що у клінічних дослідженнях анакіра, антагоніст рецептору ІЛ-1, не продемонструвала високого рівня клінічної ефективності^{95, 96} і, отже, не рекомендується як основний біологічний засіб при РА.
- (9) *Абатацепт, ритуксимаб чи тоцилізумаб.* При проведенні рандомізованого контрольованого дослідження (по одному для кожного препарату) отримали переконливі докази того, що абатацепт, голіумаб, ритуксимаб та тоцилізумаб ефективні у пацієнтів, у яких лікування інгібітором ФНП було неефективним⁹⁷⁻¹⁰⁰. (рівень 1b, ступінь А). Ці дані частково підтверджують обсерваційні дослідження, проведені за даними реєстрів, які вказують на те, що перехід з одного інгібітору ФНП на інший, а також перехід з інгібітору ФНП на ритуксимаб забезпечує терапевтичний ефект¹⁰¹⁻¹⁰³. На сьогоднішній день Комітет не виявив рандомізованих контрольованих досліджень, під час яких перехід з одного виду лікування на інший порівнювали у контексті застосування різних біологічних препаратів. Отже, за таких обставин, не можна надавати переваги певному біологічному препарату¹⁰⁴.
- (10) *Азатиоприн, циклоспорин А або циклофосфамід.* При РА може розвиватися резистентність до кількох DMARDs та біологічних засобів, і перебіг захворювання

може бути дуже деструктивним та інвалідизуючим^{99,100,105,106}. Хоча у попередніх рекомендаціях йшлося про чотири синтетичні DMARDs та дев'ять біологічних засобів, які забезпечують різноманітні терапевтичні можливості, резистентність може і буде розвиватися. Для задоволення потреб відповідної категорії пацієнтів Робоча група звернулися до препаратів, стосовно яких у літературі є докази ефективності. Однак слід пам'ятати про токсичність, особливо, у випадку циклоспорину А та циклофосфаміду. Останній препарат слід застосовувати лише за виключних обставин. Декілька можливих DMARDs виключені з цього розділу, оскільки підтвердження їх ефективності вважають недостатніми. До таких DMARDs відносяться D-пеніцилінамін, міноциклін, ауранофін, такролімус та хлорамбуцил. Дані про протималарійні препарати представлені у пункті стосовно рекомендації 4.

- (11) *Стратегії інтенсивного медикаментозного лікування.* Це твердження доповнює декілька попередніх рекомендацій стосовно медикаментозного лікування. Думка про стратегії інтенсивного медикаментозного лікування пов'язана зі змістом самої стратегії лікування, наприклад, МТ плюс ГК або МТ плюс біологічні засоби, а також передбачає ретельний моніторинг та швидкий перехід з одного лікування на інше у випадку недосягнення терапевтичних цілей (контрольний аналіз)^{12,107}. Твердження про те, що пацієнти з поганими прогностичними факторами, мають отримувати більшу користь від лікування, виходить з того, що пацієнти зі сприятливим прогнозом дуже часто однаково реагують на монотерапію низької інтенсивності або на стратегії інтенсивного медикаментозного лікування^{87,88}, а пацієнти з важким та агресивним перебігом захворювання часто не реагують достатньо добре на монотерапію DMARD чи комбіновану терапію без додання до схеми лікування ГК чи біологічних засобів.
- (12) *Зменшення дозування біологічних DMARDs.* На сьогоднішній день незрозуміло, як продовжувати або як припиняти лікування у пацієнтів з ремісією. Ретельно проведене рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення питання припинення синтетичних DMARDs у пацієнтів у період ремісії, довело, що лише близько третини пацієнтів, які продовжували приймати DMARDs, мали рецидив, на відміну від близько двох третин пацієнтів, яким відмінили DMARDs¹⁰⁸. Окрім того, після припинення DMARDs пацієнтам набагато важче досягти ремісії знов¹⁰⁹. Такий самий висновок був зроблений у нещодавно проведеному мета-аналізі, присвяченому цьому питанню¹¹⁰. Перший аспект цього твердження пов'язаний з тривалістю ремісії: вона має бути стійкою, тобто тривати декілька місяців, перш ніж розглядати питання про зниження дозування синтетичних та/або біологічних DMARDs. Однак перш ніж знижувати дозування DMARDs, необхідно зменшити дозу ГК відповідно до рекомендації № 6 та переконатися у стійкості ремісії. На думку Робочої групи (думка експертів), після цього біологічні препарати можна поступово знижувати шляхом збільшення інтервалу між застосуваннями препарату або шляхом зниження дозування, продовжуючи при цьому застосовувати синтетичні DMARDs. При цьому не зазначено певного періоду, оскільки немає відповідних даних. На думку експертів, ремісію, що триває щонайменше 12 місяців можна вважати «стійкою»¹¹⁰.
- (13) *Зменшення дозування синтетичних DMARDs.* Це твердження відповідає попередньому, вказуючи на те, що можливість зменшення дози синтетичного DMARD у випадках тривалої ремісії слід розглядати після відміни ГК та біологічних препаратів. Немає доказів на підтримку цього підходу, а також даних про період зменшення дозування, тривалість застосування препарату чи інтервал дозування. Отже, засоби зменшення дозування визначають пацієнт і лікар. Однак у світлі наявних даних про те, що припинення DMARDs підвищує частоту рецидивів^{108,110}, Комітет вважає, що зниження дозування необхідно проводити з обережністю і ретельно оцінювати.

- (14) *Лікування біологічними засобами у пацієнтів, які раніше не отримували DMARD.* Хоча біологічні DMARDs, відповідно до рекомендацій № 7 та 8, загалом слід призначати пацієнтам, у яких синтетичний(і) DMARD(s) виявився(лися) неефективними, Комітет переконаний, що є деякі пацієнти, для яких доцільно розглянути в якості терапії першої лінії біологічні засоби у комбінації з МТ. Як правило, у таких пацієнтів спостерігають несприятливі прогностичні ознаки, у т.ч. дуже активне захворювання або структурні деформації на ранньому етапі. На сьогоднішній день, для цієї категорії пацієнтів дозволяється використовувати лише інгібітори ФНП, проте інші біологічні препарати можуть у майбутньому отримати аналогічне ухвалення після накопичення достатнього масиву даних досліджень. При оцінці результатів досліджень, під час яких пацієнти, які раніше не отримували МТ, застосовували інгібітори ФНП плюс МТ, та досліджень цих сполук серед пацієнтів з активним захворюванням, незважаючи на лікування МТ^{1,55,56,61,111-113}, виявили, що пацієнти, які раніше не отримували МТ, демонстрували більш високі показники відповіді на лікування, аніж пацієнти з недостатньою відповіддю на МТ. Але багато пацієнтів, які раніше не отримували МТ і опинилися у групах комбінованого лікування, у будь-якому випадку мали відповідь на монотерапію МТ. Отже, хоча існують додаткові підтвердження, отримані під час стратегічних досліджень, про те, що застосування інгібіторів ФНП плюс МТ на ранньому етапі є ефективним лікуванням^{36,49}, нещодавно отримані дані вказують на те, що у пацієнтів з раннім РА цей підхід може не бути більш ефективним, аніж призначення спочатку синтетичних DMARDs та швидке включення біологічного препарату до схеми лікування DMARD (у зазначеному дослідженні – через 3 місяці), якщо у них спостерігають активне захворювання¹¹⁴. Однак досі жодне клінічне дослідження не вивчало фактичні експертні рекомендації щодо використання цієї стратегії у кількох відібраних пацієнтів, як зазначено вище. Насправді, це твердження отримало найнижчий рівень згоди (8,0/10) і було єдиним пунктом, щодо якого велика кількість ревматологів зазначили, що він не відповідає їх поточній практиці, і що ця рекомендація змінить їх практику.
- (15) *Корекція лікування.* При призначенні ліків від РА необхідно застосовувати розважливий підхід і знання з метою врахування токсичності та супутніх захворювань пацієнта. Однак швидкість ураження суглобів на додаток до активності захворювання та інші прогностичні фактори можуть стати додатковими факторами у процесі прийняття рішень у зв'язку з рекомендаціями №№ 7 та 14, особливо, якщо ураження суглобів значно прогресує незважаючи на досягнення необхідної терапевтичної мети. Однак перш ніж приймати таке рішення, необхідно враховувати періоди затримки ефекту лікування⁴⁷.

(16)

Коментар робочої групи

Активність захворювання при РА визначається за допомогою таких клінічних індексів (Siri Lillegraven, Femke HM Prince, Nancy A Shadick, Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. – Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71:5. – P. 681-686.): DAS 28 – індекс активності захворювання з урахуванням 28-ми суглобів (2 плечових, 2 ліктьових, 2 променезап'ясткових, по 2 п'ясно-фалангових 1-5 пальців кисті, 2 міжфалангових 1 пальця та по 2 проксимальних міжфалангових 2-5 пальців кисті, 2 колінних); SDAI – спрощений індекс активності захворювання; CDAI – клінічний індекс активності захворювання. На сьогодні найбільш доказово обґрунтованим та уніфікованим для використання в клінічній практиці залишається DAS 28.

Формули для підрахунку індексів активності захворювання:

$$DAS\ 28 = 0,56\sqrt{\times\tilde{A}\tilde{N}} + 0,28\sqrt{\times\tilde{I}\tilde{N}} + 0,70[\ln(\tilde{O}\tilde{I}\tilde{A})] + 0,014\zeta\tilde{I}\tilde{I}$$

Для обрахунку слід використовувати стаціонарні калькулятори або офіційні онлайн-калькулятори:

<http://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html> або

<http://www.4s-dawn.com/DAS28/> або

<http://prodiagnosi.com/DAS28/> (російськомовний)

$SDAI = ЧБС + ЧПС + 3ОАЗП + 3ОАЗЛ + СРБ$

$CDAI = ЧБС + ЧПС + 3ОАЗП + 3ОАЗЛ$

де ЧБС – число болючих суглобів (0-28), ЧПС – число суглобів з припухлістю (0-28), ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів в мм/год, 3ОЗП – загальна оцінка здоров'я пацієнтом, оцінюється за візуально-аналоговою шкалою в мм (0-100), 3ОАЗП – загальна оцінка активності захворювання пацієнтом, оцінюється за візуально-аналоговою шкалою в см (0-10), 3ОАЗЛ – загальна оцінка активності захворювання лікарем, оцінюється за візуально-аналоговою шкалою в см (0-10), СРБ – вміст С-реактивного білка в сироватці крові в мг/дл (при використанні методик, для яких нормальні значення складають <1 мг/дл, діапазон вимірювань – від 0,1 до 10 мг/дл).

Порівняльна характеристика індексів активності хвороби.

Елемент	SDAI	CDAI	DAS 28
Число суглобів із припухлістю	Звичайний підрахунок 0-28	Звичайний підрахунок 0-28	$0,28\sqrt{ЧПС}$ 0 – 1,48
Число болючих суглобів	Звичайний підрахунок 0-28	Звичайний підрахунок 0-28	$0,56\sqrt{ЧБС (0-28)}$ 0-2,69
Реактанти гострої фази	СРБ в мг/дл 0,1 – 10	-	$0,7[\ln (ШОЕ)]$ 0,49-3,22
Загальна оцінка здоров'я пацієнтом	-	-	0,07 ВАШ (візуально-аналогова шкала в мм) (0-1,4)
Загальна оцінка активності захворювання пацієнтом	Візуально-аналогова шкала в см 0-10	Візуально-аналогова шкала в см 0-10	
Загальна оцінка активності захворювання лікарем	Візуально-аналогова шкала в см 0-10	Візуально-аналогова шкала в см 0-10	
Діапазон значень індексу	0,1 - 86	0 – 76	0,49 – 9,07

Критерії активності захворювання залежно від значень індексів DAS 28, CDAI та SDAI.

Критерій	SDAI	CDAI	DAS 28
Ремісія	$\leq 3,3$	$\leq 2,8$	$\leq 2,6$
Низька активність захворювання	≤ 11	≤ 10	$\leq 3,2$
Помірна активність захворювання	≤ 26	≤ 22	$\leq 5,1$
Висока активність захворювання	> 26	> 22	$> 5,1$

Загальний коментар Робочої групи щодо рекомендацій EULAR:

Рекомендації є вивіреними, адаптованими до реальної клінічної практики, та, що важливо, базуються на сучасних принципах агресивної терапії, в першу чергу, раннього РА, в тому числі з застосуванням біологічних агентів.

Чітко визначено місце синтетичних та біологічних базисних препаратів в схемі лікування хворих з РА.

На момент створення Клінічної настанови розпочато редакцію Рекомендацій EULAR 2010 р., основні зміни доповідались на конгресі EULAR 2013, зокрема,

1. П. 1 рекомендації **Синтетичні DMARDs** на ранньому етапі замінено на DMARDs на ранньому етапі, рекомендована комбінована базисна терапія з використанням синтетичних DMARDs як терапія 1-ої лінії.

2. З П. 4 виключено **препарати золота**.

3. Згідно рекомендації 2013 р. у хворих, які не відповіли на лікування з використанням синтетичних DMARDs, слід застосовувати біологічні препарати (**інгібітори ФНП, абатацепт, тоцилізумаб, та, при певних обставинах, ритуксимаб**). При цьому тоцилізумаб може застосовуватись як монотерапія, без комбінації з синтетичними DMARDs. Рекомендації 2010 року віддавали перевагу **інгібіторам ФНП** як першим біологічним агентам.

4. Виключено пункти 9 та 10 рекомендації 2010 року.

5. В П.13 слово **титрування** дози синтетичних DMARDs замінено на **зниження**.

6. Розглядаються питання щодо рекомендацій стосовно **Тофацитинібу** та **біоеквівалентних** біологічних препаратів.

Необхідно зазначити, що станом на 01.11.2013 року лікарський засіб Тофацитиніб в Україні не зареєстровано.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Джерело: **The Rheumatoid arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adults. February 2009.**

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Guidelines Manual 2007*. London: NICE, 2007.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(3):315–324.
3. Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(1):34–45.
4. Lawrence JS. Prevalence of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1961;20:11–17.
5. Symmons D, Turner G, Webb R et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology*. 2002;41(7):793–800.
6. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: Results from the Norfolk Arthritis Register. *British Journal of Rheumatology*. 1994;33(8): 735–739.
7. British Society for Rheumatology. *Clinical Guidelines: Rheumatoid Arthritis*. Available from: British Society for Rheumatology. Last accessed on: 2008 July 30.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Osteoarthritis: the care and management of Osteoarthritis in adults*. (59). London: NICE, 2008.
9. National Institute for Clinical Excellence. *Anakinra for Rheumatoid Arthritis*. (TA72). London: NICE, 2003.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Rituximab for the treatment of Rheumatoid Arthritis*. (TA126). London: NICE, 2007.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Abatacept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. (TA141). London: NICE, 2008.
12. Pagner KM, Scott DI, Holmes JW et al. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 2000;29(5):305–320.
13. National Rheumatoid Arthritis Society. *I want to work: a self-help guide for people with Rheumatoid Arthritis*. 2007. London, NraS.
14. Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(4):290–297.
15. Kumar K, Daley E, Carruthers DM et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology*. 2007; 46(9):1438–1440.
16. Van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H et al. Diagnosis and course of early-onset arthritis: Results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(10):1084–1088.
17. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology – Supplement*. 1985;57:1–54.
18. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM et al. Very recent onset arthritis – Clinical, laboratory, and Radiological findings during the first year of disease. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(11):2278–2287.
19. Arndt U, Behrens F, Ziswiler HR et al. Observational study of a patient and doctor directed pre-referral questionnaire for an early arthritis clinic. *Rheumatology International*. 2007;28(1):21–26.
20. Devlin J, Gough A, Huissoon A et al. The outcome of knee synovitis in early arthritis provides guidelines for management. *Clinical Rheumatology*. 2000;19(2):82–85.

21. Harrison BJ, Symmons DPM, Barrett EM et al. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(12):2324–2330.
22. Kaarela K, Hameenkorpi R, Isomaki H. The value of the diagnostic criteria in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1983;12(1):43–45.
23. El Miedany Y, Palmer D, El Gaafary M. Diagnosis of early arthritis: outcomes of a nurse-led clinic. *British Journal of Nursing*. 2006;15(7):394–399.
24. Alarcon GS, Willkens RF, Ward JR et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(3):403–414.
25. Gormley GJ, Steele WK, Gilliland A et al. Can diagnostic triage by general practitioners or rheumatology nurses improve the positive predictive value of referrals to early arthritis clinics? *Rheumatology*. 2003; 42(6):763–768.
26. Houssien DA, Scott DL. Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1998;27(4):300–302.
27. Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58(8):510–513.
28. Duer A, Ostergaard M, Horslev PK et al. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(1):48–51.
29. Van der Helm-van Mil AH, Le Cessie S, Van Dongen H et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(2):433–440.
30. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson GK et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(1):62–67.
31. Uhlig T, Smedstad LM, Vaglum P. The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. *Rheumatology*. 2000;39(7):732–741.
32. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML et al. Extent of inflammation predicts cardiocular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *Journal of Rheumatology*. 1999;26(12):2562–2571.
33. Wolfe F, Sharp JT. radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. A 19-year study of radiographic progression. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(9):1571–1582.
34. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O et al. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(6):1530–1542.
35. Wolfe F, Ross K, Hawley DJ et al. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *Journal of Rheumatology*. 1993;20(12):2005–2009.
36. Young A, Bielawska C, Corbett M et al. A prospective study of early onset rheumatoid arthritis over fifteen years: prognostic features and outcome. *Clinical Rheumatology*. 1987;6(suppl 2):12–19.
37. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(6):1002–1008.
38. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(1): 36–45.
39. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis:

- Results from a 10-year longitudinal study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(2):212–217.
40. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(5):1293–1298.
 41. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(4):906–912.
 42. Dixey J, Solymossy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (ra)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the early ra study (EraS). *Journal of Rheumatology*. 2004;31(suppl 69): 48–54.
 43. Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M et al. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(1):46–52.
 44. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-ЦЦΠ). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(9):1090–1095.
 45. Guillemin F, Gerard N, van LM et al. Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. *Journal of Rheumatology*. 2003;30(12):2585–2589.
 46. Van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anticitrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 1999;17(6):689–697.
 47. Kroot EJ, De Jong B, Van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(8): 1831–1835.
 48. Linn-rasker SP, Van der Helm-van Mil AH, Breedveld FC et al. Arthritis of the large joints – in particular, the knee – at first presentation is predictive for a high level of radiological destruction of the small joints in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(5):646–650.
 49. Odegard S, Landewe R, van d et al. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: A ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(1):68–75.
 50. Plant MJ, Williams AL, O’Sullivan MM et al. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2000; 43(7):1473–1477.
 51. Priolo F, Bacarini L, Cammisa M et al. radiographic changes in the feet of patients with early rheumatoid arthritis. GRISAR (Gruppo Reumatologi Italiani Studio Artrite Reumatoide). *Journal of Rheumatology*. 1997;24(11):2113–2118.
 52. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(12):1744–1749.
 53. Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E et al. Association of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(10):1082–1088.
 54. Leigh JP, Fries JF. Mortality predictors among 263 patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1991;18(9):1307–1312.
 55. Leigh JP, Fries JF. Predictors of disability in a longitudinal sample of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1992;51(5):581–587.

56. Plant MJ, O'Sullivan MM, Lewis PA et al. What factors influence functional ability in patients with rheumatoid arthritis. Do they alter over time? *Rheumatology*. 2005;44(9):1181–1185.
57. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM et al. Disability in rheumatoid arthritis: comparison of prognostic factors across three populations. *Journal of Rheumatology*. 1987;14(4):705–709.
58. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A et al. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(11):2089–2094.
59. Strating MM, Van Schuur WH, Suurmeijer TP. Predictors of functional disability in rheumatoid arthritis: results from a 13-year prospective study. *Disability & Rehabilitation*. 2007;29(10):805–815.
60. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH et al. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(1):70–75.
61. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(6):1072–1082.
62. Mancarella L, Bobbio PF, Ceccarelli F et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. [erratum appears in *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1947]. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(8):1670–1673.
63. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(8):1809–1819.
64. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(1):27–35.
65. Van Dongen H, Van Aken J, Lard LR et al. *Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Arthritis & Rheumatism*. 56;1424–1432. 2008.
66. Van Aken J, Lard LR, Le Cessie S et al. radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(3):274–279.
67. Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *American Journal of Medicine*. 2001;111(6):446–451.
68. Konnopka A, Conrad K, Baerwald C et al. Cost effectiveness of the determination of autoantibodies against cyclic citrullinated peptide in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(10):1399–1405.
69. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):64–71.
70. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(12):2762–2770.
71. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(7):845–851.

72. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *ANN INTERN MED*. 2007;146(11): 797–808.
73. Aho K, Palosuo T, Heliövaara M et al. Antifilaggrin antibodies within ‘normal’ range predict rheumatoid arthritis in a linear fashion. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(12):2743–2746.
74. Aho K, Palosuo T, Knekt P et al. Serum C-reactive protein does not predict rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(5):1136–1138.
75. Koivula MK, Heliövaara M, ramberg J et al. Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(11):1450–1455.
76. Van Aken J, Van Dongen H, Le Cessie S et al. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(1):20–25.
77. Aho K, Palosuo T, Lukka M et al. Antifilaggrin antibodies in recent-onset arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1999;28(2):113–116.
78. Bayliss CE, Dawkins RL, Cullity G et al. Laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. Prospective study of 85 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1975;34(5):395–402.
79. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Jousse S et al. Performance of hand radiographs in predicting the diagnosis in patients with early arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(8):1511–1515.
80. Hoffman IE, Peene I, Pottel H et al. Diagnostic performance and predictive value of rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, and the HLA shared epitope for diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clinical Chemistry*. 2005;51(1):261–263.
81. Quinn MA, Green MJ, Marzo OH et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(11):3039–3045.
82. Saraux A, Valls I, Voisin V et al. How useful are tests for rheumatoid factors, antiperinuclear factors, antikeratin antibody, and the HLA DR4 antigen for the diagnosis of rheumatoid arthritis? *Revue du Rhumatisme (English Edition)*. 1995;62(1):16–20.
83. Solau-Gervais E, Legrand JL, Cortet B et al. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: A prospective study. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(9):1760–1765.
84. Verpoort KN, Jol-Van D, Papendrecht-Van D et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(12):3799–3808.
85. Young A, Sumar N, Bodman K et al. Agalactosyl IgG: an aid to differential diagnosis in early synovitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(11):1425–1429.
86. Van der Cruyssen B, Hoffman IEA, Peene I et al. Prediction models for rheumatoid arthritis during diagnostic investigation: Evaluation of combinations of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies and the human leucocyte antigen-shared epitope. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(3):364–369.
87. Blalock SJ, Orlando M, Mutran EJ et al. Effect of satisfaction with one’s abilities on positive and negative affect among individuals with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 1998; 11(3):158–165.
88. Nagyova I, Stewart RE, Macejova Z et al. The impact of pain on psychological well-being in rheumatoid arthritis: the mediating effects of self-esteem and adjustment to disease. *Patient Education & Counseling*. 2005;58(1):55–62.
89. Smedstad LM, Kvien TK, Moum T et al. Correlates of patients’ global assessment of arthritis impact. A 2-year study of 216 patients with ra. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1997;26(4):259–265.

90. Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;45(2):111–121.
91. Thyberg I, Skogh T, Hass UAM et al. Recent-onset rheumatoid arthritis: A 1-year observational study of correlations between health-related quality of life and clinical/laboratory data. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2005;37(3):159–165.
92. Wong M, Mulherin D, Sousa KH. The influence of medication beliefs and other psychosocial factors on early discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Musculoskeletal Care*. 2007;5(3): 148–159.
93. Goekoop-Ruiterman YP dV-BJACKPGBdJMHKS. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(9):1227–1232.
94. Bath J, Hooper J, Giles M et al. Patient perceptions of rheumatoid arthritis. *Nursing Standard*. 1999;14(3): 35–38.
95. Carr A, Hewlett S, Hughes R et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *Journal of Rheumatology*. 2003;30(4):880–883.
96. Covic T, Adamson B, Hough M. The impact of passive coping on rheumatoid arthritis pain. *Rheumatology*. 2000;39(9):1027.
97. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;47(4):391–397.
98. Iaquina ML, Larrabee JH. Phenomenological lived experience of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Nursing Care Quality*. 2004;19(3):280–289.
99. Jacobi CE, Boshuizen HC, Rupp I et al. Quality of rheumatoid arthritis care: the patient's perspective. *International Journal for Quality in Health Care*. 2004;16(1):73–81.
100. Katz PP, Morris A, Yelin EH. Prevalence and predictors of disability in valued life activities among individuals with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(6):763–769.
101. Kjekken I, Dagfinrud H, Mowinckel P et al. Rheumatology care: involvement in medical decisions, received information, satisfaction with care, and unmet health care needs in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;55(3):394–401.
102. Neame R, Hammond A, Deighton C. Need for information and for involvement in decision making among patients with rheumatoid arthritis: a questionnaire survey. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;53(2): 249–255.
103. Neugebauer A, Katz PP, Pasch LA. Effect of valued activity disability, social comparisons, and satisfaction with ability on depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *Health Psychology*. 2003;22(3):253–262.
104. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE et al. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;51(4):578–585.
105. Rupp I, Boshuizen HC, Roorda LD et al. Poor and good health outcomes in rheumatoid arthritis: the role of comorbidity. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(8):1488–1495.
106. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ et al. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006;35(3):175–181.
107. Slatkowsky-Christensen B, Mowinckel P, Loge JH et al. Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: A comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(8):1404–1409.
108. Katz PP, Morris A. Use of accommodations for valued life activities: prevalence and effects on disability scores. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;57(5):730–737.
109. Pouchot J, Le Parc JM, Queffelec L et al. Perceptions in 7700 patients with rheumatoid arthritis compared to their families and physicians. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme*. 2007;74(6):622–626.

110. Reinseth L, Espnes GA. Women with rheumatoid arthritis: non-vocational activities and quality of life. *Scand J Occup Ther.* 2007;14(2):108–115.
111. Sterba KR, DeVellis RF, Lewis MA et al. Effect of couple illness perception congruence on psychological adjustment in women with rheumatoid arthritis. *Health Psychology.* 2008;27(2):221–229.
112. Strating MMH, van Duijn MAJ, Van Schuur WH et al. The differential effects of rheumatoid arthritis on distress among patients and partners. *Psychology & Health.* 2007;22(3):361–379.
113. Ward V, Hill J, Hale C et al. Patient priorities of care in rheumatology outpatient clinics: a qualitative study. *Musculoskeletal Care.* 2007;5(4):216–228.
114. Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS et al. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *Journal of Rheumatology.* 2007; 34(6):1241–1247.
115. Williams AE, Nester CJ, ravey MI. Rheumatoid arthritis patients' experiences of wearing therapeutic footwear – A qualitative investigation. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2007;8
116. Verduin PJ, de Bock GH, Vliet Vlieland TP et al. Purpose in life in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2008;27(7):899–908.
117. Wolfe F, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy: discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56(7):2135–2142.
118. Lempp H, Scott D, Kingsley G. The personal impact of rheumatoid arthritis on patients' identity: a qualitative study. *Chronic Illness.* 2006;2(2):109–120.
119. Barlow JH, Cullen LA, Rowe IF. Comparison of knowledge and psychological well-being between patients with a short disease duration (< or = 1 year) and patients with more established rheumatoid arthritis (> or = 10 years duration). *Patient Education & Counseling.* 1999;38(3):195–203.
120. Lempp H, Scott DL, Kingsley GH. Patients' views on the quality of health care for rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;45(12):1522–1528.
121. Chilton F, Collett ra. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care.* 2008;6(1):1–14.
122. Stamm T, Lovelock L, Stew G et al. I have mastered the challenge of living with a chronic disease: Life stories of people with rheumatoid arthritis. *Qualitative Health Research.* 2008;18(5):658–669.
123. Treharne GJ, Lyons AC, Booth DA et al. Psychological well-being across 1 year with rheumatoid arthritis: coping resources as buffers of perceived stress. *British Journal of Health Psychology.* 2007;12(Pt:3):3–45.
124. Veehof MM, Taal E, Willems MJ et al. Determinants of the use of wrist working splints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2008;59(4):531–536.
125. Burckhardt GK, Lorig K, Moncur C et al. Arthritis and musculoskeletal patient education standards. Arthritis Foundation. *Arthritis Care & Research.* 1994;7(1):1–4.
126. Barlow JH. How to use education as an intervention in osteoarthritis. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology.* 2001;15(4):545–558.
127. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Computerised cognitive behaviour therapy for Depression and Anxiety.* (TA97). London: NICE, 2006.
128. Barlow JH, Turner AP, Wright CC. A randomized controlled study of the Arthritis Self-Management Programme in the UK. *Health Education Research.* 2000;15(6):665–680.
129. Barlow JH, Turner AP, Wright CC. Long-term outcomes of an arthritis self-management programme. *British Journal of Rheumatology.* 1998;37(12):1315–1319.
130. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis.* (TA130). London: NICE, 2007.
131. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E et al. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003688.

132. Brus HL, van de Laar MA, Taal E et al. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998;57(3):146–151.
133. Freeman K, Hammond A, Lincoln NB. Use of cognitive-behavioural arthritis education programmes in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Clinical Rehabilitation*. 2002;16(8):828–836.
134. Hammond A, Freeman K. One-year outcomes of a randomized controlled trial of an educationalbehavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001; 40(9):1044–1051.
135. Hammond A, Freeman K. The long-term outcomes from a randomized controlled trial of an educationalbehavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Clinical Rehabilitation*. 2004;18(5):520–528.
136. Hammond A, Young A, Kidao R. A randomised controlled trial of occupational therapy for people with early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(1):23–30.
137. Barlow JH, Pennington DC, Bishop TO. Patient education leaflets for people with rheumatoid arthritis: A controlled study. *Psychology Health & Medicine*. 1997;2(3):221–235.
138. Helliwell PS, O'Hara M, Holdsworth J et al. A 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999; 38(4):303–308.
139. Hill J, Bird H, Johnson S. Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001;60(9):869–875.
140. Lindroth Y, Brattstrom M, Bellman I et al. A problem-based education program for patients with rheumatoid arthritis: evaluation after three and twelve months. *Arthritis Care & Research*. 1997;10(5): 325–332.
141. Riemsma RP, Taal E, rasker JJ. Group education for patients with rheumatoid arthritis and their partners. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49(4):556–566.
142. Riemsma RP, Taal E, Brus HL et al. Coordinated individual education with an arthritis passport for patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 1997;10(4):238–249.
143. Van Lankveld W, van HT, Naring G et al. Partner participation in cognitive-behavioral self-management group treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(9):1738–1745.
144. Walker D, Adebajo A, Heslop P et al. Patient education in rheumatoid arthritis: the effectiveness of the ARC booklet and the mind map. *Rheumatology*. 2007;46(10):1593–1596.
145. Giraudet-Le Quintrec JS. Effect of a collective educational program for patients with rheumatoid arthritis: a prospective 12-month randomized controlled trial. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(8):1684–1691.
146. Masiero S, Boniolo A, Wassermann L et al. Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(12):2043–2050.
147. Ahlmen M, Sullivan M, Bjelle A. Team versus non-team outpatient care in rheumatoid arthritis. A comprehensive outcome evaluation including an overall health measure. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(4):471–479.
148. Vliet Vlieland TP, Breedveld FC, Hazes JM. The two-year follow-up of a randomized comparison of inpatient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1997;36(1):82–85.
149. Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP et al. A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1996;35(5):475–482.
150. Scholten C, Brodowicz T, Graninger W et al. Persistent functional and social benefit 5 years after a multidisciplinary arthritis training program. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1999;80(10): 1282–1287.

151. Schned ES, Doyle MA, Glickstein SL et al. Team managed outpatient care for early onset chronic inflammatory arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1995;22(6):1141–1148.
152. Feinberg JR, Brandt KD. Allied health team management of rheumatoid arthritis patients. *American Journal of Occupational Therapy*. 1984;38(9):613–620.
153. Jacobsson LTH, Frithiof M, Olofsson Y et al. Evaluation of a structured multidisciplinary day care program in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1998;27(2):117–124.
154. Prier A, Berenbaum F, Karneff A et al. Multidisciplinary day hospital treatment of rheumatoid arthritis patients. Evaluation after two years. *Revue du Rhumatisme (English Edition)*. 1997;64(7–9):443–450.
155. Nordmark B, Blomqvist P, Andersson B et al. A two-year follow-up of work capacity in early rheumatoid arthritis: a study of multidisciplinary team care with emphasis on vocational support. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006;35(1):7–14.
156. Van den Hout WB, Tjihuis GJ, Hazes JM et al. Cost effectiveness and cost utility analysis of multidisciplinary care in patients with rheumatoid arthritis: a randomised comparison of clinical nurse specialist care, inpatient team care, and day patient team care. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62(4):308–315.
157. Gabriel SE, Wagner JL, Zinsmeister AR et al. Is rheumatoid arthritis care more costly when provided by rheumatologists compared with generalists? *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(7):1504–1514.
158. Li LC, Maetzel A, Davis AM et al. Primary therapist model for patients referred for rheumatoid arthritis rehabilitation: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;55(3):402–410.
159. Sokka T, Hakkinen A, Kautiainen H et al. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 59(1):42–50.
160. Turesson C, Matteson EL. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2007;19(2):190–196.
161. World Confederation of Physical Therapists. *World Confederation of Physical Therapists: a message from the WCPT president*. Available from: World Confederation of Physical Therapists. Last accessed on: 2008 July 28.
162. Huusko TM, Korpela M, Karppi P et al. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001;60(5):521–522.
163. Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A et al. Muscle strength characteristics and central bone mineral density in women with recent onset rheumatoid arthritis compared with healthy controls. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1999;28(3):145–151.
164. American Academy of Orthopaedic Manual Physical Therapists. *Home page*. Available from: American Academy of Orthopaedic Manual Physical Therapists. Last accessed on: 2008 July 28.
165. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002826.
166. Brosseau L, Welch V, Wells G et al. Low level laser therapy (classes I, II and III) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002049.
167. Brosseau L, Judd MG, Marchand S et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004377.
168. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003787.
169. Han A, Robinson V, Judd M et al. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004849.
170. Bearne LM, Scott DL, Hurley MV. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology*. 2002;41(2): 157–166.

171. Hall J, Skevington SM, Maddison PJ et al. A randomized and controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 1996;9(3):206–215.
172. Harris R, Millard JB. Paraffin-wax baths in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1955;14(3):278–282.
173. Bell MJ, Lineker SC, Wilkins AL et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of community based physical therapy in the treatment of people with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(2):231–237.
174. Lineker SC, Bell MJ, Wilkins AL et al. Improvements following short term home based physical therapy are maintained at one year in people with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2001;28(1):165–168.
175. Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM et al. Physical and exercise therapy for treatment of the rheumatoid hand. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;45(4):392–397.
176. O'Brien AV, Jones P, Mullis R et al. Conservative hand therapy treatments in rheumatoid arthritis – a randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2006;45(5):577–583.
177. Eversden L, Maggs F, Nightingale P et al. A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on overall well being and quality of life in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2007;8:23–29.
178. Hoenig H, Groff G, Pratt K et al. A randomized controlled trial of home exercise on the rheumatoid hand. *Journal of Rheumatology*. 1993;20(5):785–789.
179. De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(11):1399–1405.
180. De Jong Z, Munneke M, Lems WF et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(4):1066–1076.
181. De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(9):2415–2424.
182. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 57(6):943–952.
183. Hansen TM, Hansen G. Longterm physical training in rheumatoid arthritis. A randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1993;22(3): 107–112.
184. Van den Berg MH, Runday HK, Peeters AJ et al. Using internet technology to deliver a home-based physical activity intervention for patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;55(6):935–945.
185. Hakkinen A, Sokka T, Hannonen P. A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: a five-year followup. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;51(1):56–62.
186. Hakkinen A, Sokka T, Lietsalmi AM et al. Effects of dynamic strength training on physical function, Valpar 9 work sample test, and working capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49(1):71–77.
187. Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A et al. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(3):515–522.
188. Hakkinen A, Sokka T, Kautiainen H et al. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(8):910–916.
189. Van den Ende CH, Hazes JM, Le ΓK et al. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1996;55(11):798–805.

190. Van den Ende CH, Breedveld FC, Le GK et al. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(8): 615–621.
191. Brodin N, Eurenus E, Jensen I et al. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: A multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(3):325–331.
192. Hirvonen HE, Mikkelsson MK, Kautiainen H et al. Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2006;24(3):295–301.
193. Munneke M, de JZ, Zwinderman AH et al. Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;53(3):410–417.
194. Van den Hout WB, de JZ, Munneke M et al. Cost-utility and cost-effectiveness analyses of a long-term, high-intensity exercise program compared with conventional physical therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;53(1):39–47.
195. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis – development over 5 years. *Journal of Rheumatology*. 1995;22(6):1037–1042.
196. Reisine ST, Goodenow C, Grady KE. The impact of rheumatoid arthritis on the homemaker. *Social Science & Medicine*. 1987;25(1):89–95.
197. Jordan JM, Bernard SL, Callahan LF et al. Self-reported arthritis-related disruptions in sleep and daily life and the use of medical, complementary, and self-care strategies for arthritis: the National Survey of Selfcare and Aging. *Archives of Family Medicine*. 2000;9(2):143–149.
198. Katz PP, Yelin EH. Life activities of persons with rheumatoid arthritis with and without depressive symptoms. *Arthritis Care & Research*. 1994;7(2):69–77.
199. Fex E, Larsson BM, Nived K et al. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(1):44–50.
200. Astin JA, Beckner W, Soeken K et al. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;47(3):291–302.
201. Egan M, Brosseau L, Farmer M et al. Splints and orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD004018.
202. Helewa A, Goldsmith CH, Lee P et al. Effects of occupational therapy home service on patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1991;337(8755):1453–1456.
203. Haskett S, Backman C, Porter B et al. A crossover trial of custom-made and commercially available wrist splints in adults with inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;51(5):792–799.
204. Evers AW, Kraaijmaat FW, van Riel PL et al. Tailored cognitive-behavioral therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: a randomized controlled trial. *Pain*. 2002;100(1–2):141–153.
205. Parker JC, Frank RG, Beck NC et al. Pain management in rheumatoid arthritis patients. A cognitive-behavioral approach. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(5):593–601.
206. Pradhan EK, Baumgarten M, Langenberg P et al. Effect of mindfulness-based stress reduction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;57(7):1134–1142.
207. Sharpe L, Sensky T, Timberlake N et al. Long-term efficacy of a cognitive behavioural treatment from a randomized controlled trial for patients recently diagnosed with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42(3):435–441.
208. Sharpe L, Allard S, Sensky T. Five-year followup of a cognitive-behavioral intervention for patients with recently-diagnosed rheumatoid arthritis: Effects on health care utilization. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(3):311–316.
209. Zautra AJ, Davis MC, Reich JW et al. Comparison of cognitive behavioral and mindfulness meditation interventions on adaptation to rheumatoid arthritis for patients with and without history of recurrent depression. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 2008;76(3):408–421.

210. Kjeken I, Moller G, Kvien TK. Use of commercially produced elastic wrist orthoses in chronic arthritis: a controlled study. *Arthritis Care & Research*. 1995;8(2):108–113.
211. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression (amended): management of depression in primary and secondary care*. (CG23 (amended)). London: NICE, 2007.
212. Michelson J, Easley M, Wigley FM et al. Foot and ankle problems in rheumatoid arthritis. *Foot & Ankle International*. 1994;15(11):608–613.
213. Wickman AM, Pinzur MS, Kadanoff R et al. Health-related quality of life for patients with rheumatoid arthritis foot involvement. *Foot & Ankle International*. 2004;25(1):19–26.
214. Kerry RM, Holt GM, Stockley I. The foot in chronic rheumatoid arthritis: a continuing problem. *Foot*. 1994;4(4):201–203.
215. Redmond AC, Waxman R, Helliwell PS. Provision of foot health services in rheumatology in the UK. *Rheumatology*. 2006;45(5):571–576.
216. Davys HJ, Turner DE, Helliwell PS et al. Debridement of plantar callosities in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2005;44(2):207–210.
217. Woodburn J, Barker S, Helliwell PS. A randomized controlled trial of foot orthoses in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(7):1377–1383.
218. Williams AE, Rome K, Nester CJ. A clinical trial of specialist footwear for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(2):302–307.
219. Woodburn J, Helliwell PS, Barker S. Changes in 3D joint kinematics support the continuous use of orthoses in the management of painful rearfoot deformity in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2003;30(11):2356–2364.
220. Moncur C, Ward JR. Heat-moldable shoes for management of forefoot problems in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 1990;3(4):222–226.
221. Verstappen SM, Jacobs JW, Kruize AA et al. Trends in economic consequences of rheumatoid arthritis over two subsequent years. *Rheumatology*. 2007;46(6):968–974.
222. Nordenskiold U. Evaluation of assistive devices after a course in joint protection. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1994;10(2):293–304.
223. Clark H, Rome K, Plant M et al. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. *Rheumatology*. 2006;45(2):139–145.
224. Chalmers AC, Busby C, Goyert J et al. Metatarsalgia and rheumatoid arthritis – a randomized, single blind, sequential trial comparing 2 types of foot orthoses and supportive shoes. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(7):1643–1647.
225. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM et al. Long-term impact of early treatment on Radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;55(6):864–872.
226. Anon. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HEra Study. *American Journal of Medicine*. 1995;98(2):156–168.
227. Tsakona E, Fitzgerald AA. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HEra) study. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(3):623–629.
228. Borg G, Allander E, Lund B et al. Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year, double blind placebo controlled study. *Journal of Rheumatology*. 1988;15(12):1747–1754.
229. Egsmose C, Lund B, Borg G et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *Journal of Rheumatology*. 1995;22(12):2208–2213.
230. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(4):894–898.
231. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with ‘second-line’ antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124(8):699–707.

232. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(7):1797–1807.
233. Buckland-Wright JC, Clarke GS, Chikanza IC et al. Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with myocrisine. *Journal of Rheumatology*. 1993;20(2):243–247.
234. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2002;20(3):351–358.
235. Peltomaa R, Paimela L, Helve T et al. Effect of treatment on the outcome of very early rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2001;30(3):143–148.
236. Nell VP, Machold KP, Eberl G et al. Benefit of very early referral and very early therapy with diseasemodifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(7):906–914.
237. Chen YF, Jobanputra P, Barton P et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*. 2006;10(42):iii–iiv.
238. Ryan L, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs. *Current Opinion in Rheumatology*. 1999; 11(3):161–166.
239. Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(12):1221–1232.
240. Yen JH. Treatment of early rheumatoid arthritis in developing countries. Biologics or disease-modifying anti-rheumatic drugs? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2006;60(10):688–692.
241. Verhoeven AC, Bibo JC, Boers M et al. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. COBra Trial Group. *British Journal of Rheumatology*. 1998; 37(10):1102–1109.
242. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263–269.
243. Korthals-de Bos I, Van Tulder M, Boers M et al. Indirect and total costs of early rheumatoid arthritis: a randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulfasalazine with sulfasalazine alone. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(9):1709–1716.
244. Choy EH, Smith C, Dore CJ et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining diseasemodifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology*. 2005;44(11):1414–1421.
245. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(10):1487–1491.
246. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(5):1401–1409.
247. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Aggressive combination therapy with intraarticular glucocorticoid injections and conventional DMARDs in early rheumatoid arthritis. Two year clinical and radiographic results from the CIMESTra study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66
248. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic

- drugs: five-year experience from the FIN-raCo study. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(7):2072–2081.
249. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P et al. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(2):316–321.
250. Mottonen T, Hannonen P, LeirisaloRepo M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: A randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9164):1568–1573.
251. Puolakka K. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(1):55–62.
252. Van Jaarsveld CH, Jacobs JW, Van der Veen MJ et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(6):468–477.
253. Boers M. randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350(9074):309–318.
254. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(2):347–356.
255. Capell HA, Madhok R, Porter DR et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(2):235–241.
256. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2006;24(6 suppl 43):1–77.
257. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries BJK, Allaart CF et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):406–415.
258. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): A randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(11):3381–3390.
259. Van der Kooji SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(10):1356–1362.
260. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology*. 2002;41(8):892–898.
261. Choy EH, Smith CM, Farewell V et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(5):656–663.
262. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(1): 73–81.
263. Hider SL, Silman A, Bunn D et al. Comparing the long-term clinical outcome of treatment with methotrexate or sulfasalazine prescribed as the first disease-modifying antirheumatic drug in patients with inflammatory polyarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(11):1449–1455.

264. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(11): 1157–1163.
265. Ahern MJ, Hall ND, Case K et al. D-penicillamine withdrawal in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1984;43(2):213–217.
266. De Silva M, Hazleman BL. Long-term azathioprine in rheumatoid arthritis: A double-blind study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1981;40(6):560–563.
267. Gotzsche PC, Hansen M, Stoltenberg M et al. randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1996;25(4):194–199.
268. Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE. Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of longterm methotrexate therapy. Double-blind study. *American Journal of Medicine*. 1987;82(4):781–786.
269. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J et al. randomised placebo-controlled study of stopping secondline drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347(8998):347–352.
270. Van der Leeden H, Dijkmans BA, Hermans J et al. A double-blind study on the effect of discontinuation of gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 1986;5(1):56–61.
271. Bacon PA, Myles AB, Beardwell CG et al. Corticosteroid withdrawal in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1966;2(7470):935–937.
272. Tishler M, Caspi D, Yaron M. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: is a fortnightly maintenance schedule enough? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1992;51(12):1330–1331.
273. Fleischmann RM, Cohen SB, Moreland LW et al. Methotrexate dosage reduction in patients with rheumatoid arthritis beginning therapy with infliximab: the Infliximab Rheumatoid Arthritis Methotrexate Tapering (iraMT) trial. *Current Medical Research & Opinion*. 2005;21(8):1181–1190.
274. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L et al. randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2007;36(5):351–358.
275. Hansen M, Podenphant J, Florescu A et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58(11):713–718.
276. Corkill MM, Kirkham BW, Chikanza IC et al. Intramuscular depot methylprednisolone induction of chrysotherapy in rheumatoid arthritis: a 24-week randomized controlled trial. *British Journal of Rheumatology*. 1990;29(4):274–279.
277. Capell HA, Madhok R, Hunter JA et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(7):797–803.
278. Hansen TM, Kryger P, Elling H et al. Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. *British Medical Journal*. 1990;301(6746):268–270.
279. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR et al. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(9):930–936.
280. Kirwan JR, Byron M, Dieppe P et al. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(3):142–146.
281. Svensson B, Boonen A, Albertsson K et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: A two-year randomized trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(11): 3360–3370.
282. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying

- properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):1–12.
283. Van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW et al. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;51(2):233–238.
284. Wassenberg S, rau R, Steinfeld P et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(11):3371–3380.
285. Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005;64(9):1288–1293.
286. Kirwan JR, Hallgren R, Mielants H et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63(6):688–695.
287. Van Vliet-Daskalopoulou E, Jentjens T, Scheffer RTC. Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: A placebo-controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. *British Journal of Rheumatology.* 1987;26(6):450–453.
288. Bae SC, Corzillius M, Kuntz KM et al. Cost-effectiveness of low dose corticosteroids versus non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 specific inhibitors in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42(1):46–53.
289. Navarro-Sarabia F, Ariza AR, Hernandez CB et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005113.
290. Lee YH, Woo JH, Rho YH et al. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MT compared to MT monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatology International.* 2008;28(6):553–559.
291. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(1):35–45.
292. Klareskog L, Van Der HD, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675–681.
293. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65(3):328–334.
294. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(5):1400–1411.
295. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *Journal of Rheumatology.* 2003;30(12):2563–2571.
296. Combe B, Codreanu C, Fiocco U et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65(10):1357–1362.
297. Westhovens R, Yocum D, Han J et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(4):1075–1086.

298. Westhovens R, Cole JC, Li T et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology*. 2006;45(10):1238–1246.
299. Strand V, Balbir GA, Pavelka K et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology*. 2006;45(12):1505–1513.
300. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez VV et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(4): 1063–1074.
301. Van Riel P, Taggart AJ, Sany J et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(11):1478–1483.
302. Emery P, Kosinski M, Li T et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(4):681–689.
303. Van der Heijde D, Burmester G, Melo GJ et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(2):182–188.
304. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R et al. Disease remission and sustained halting of Radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(12):3928–3939.
305. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez VV et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(12):1578–1584.
306. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(6):1156–1165.
307. Brennan A, Bansback N, Reynolds A et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology*. 2004;43(1):62–72.
308. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *American Journal of Medicine*. 2002;113(5):400–408.
309. Kobelt G, Jonsson L, Young A et al. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTraCT study. *Rheumatology*. 2003;42(2):326–335.
310. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(1):4–10.
311. Chiou CF, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 4(3)(pp 307–315), 2004 Date of Publication: Jun 2004. 2004;(3):307–315.
312. Welsing PM, Severens JL, Hartman M et al. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;51(6):964–973.
313. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(7):995–1002.
314. Kobelt G, Lindgren P, Singh A et al. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1174–1179.

315. Tanno M, Nakamura I, Ito K et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Modern Rheumatology*. 2006;16(2):77–84.
316. Marra CA, Marion CA, Guh DP et al. Not all ‘quality-adjusted life years’ are equal. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60(6):616–624.
317. Brennan A, Bansback N, Nixon R et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology*. 2007;46(8):1345–1354.
318. Clark W, Jobanputra P, Barton P et al. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment*. 2004;8(18):iii–iv.
319. Cohen SB, Woolley JM, Chan W et al. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2003;30(2):225–231.
320. Genovese MC, Cohen S, Moreland L et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(5):1412–1419.
321. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(8):1006–1012.
322. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S et al. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(6):1103–1111.
323. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(11):2838–2846.
324. Glowinski J, Boccard E. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of a paracetamol 500 mg/ Codeine 30 mg combination together with low-dose vs high-dose diclofenac in rheumatoid arthritis. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18(3):189–197.
325. Herrero-Beaumont G, Bjorneboe O, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2004;24(6):325–332.
326. Berliner MN, Giesecke T, Bornhovd KD. Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clinical Journal of Pain*. 2007;23(6):530–534.
327. Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1993;32(12):1077–1082.
328. Seideman P, Melander A. Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1988;27(2):117–122.
329. Frank RG, Kashani JH, Parker JC et al. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1988;15(11):1632–1638.
330. Emery P, Gibson T. A double-blind study of the simple analgesic nefopam in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1986;25(1):72–76.
331. Grace EM, Bellamy N, Kassam Y et al. Controlled, double-blind, randomized trial of amitriptyline in relieving articular pain and tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Current Medical Research & Opinion*. 1985;9(6):426–429.
332. Blake DR, Robson P, Ho M et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45(1):50–52.
333. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of cyclo-oxygenase (cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis*. (TA27). London: NICE, 2001.
334. Geusens PP, Truitt K, Sfikakis P et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2002;31(4):230–238.

335. Porzio F. Meta-analysis of two double-blind comparative studies with the sustained-release form of etodolac in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 1993;13(2 suppl):1–30.
336. Shi W. Safety and efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a six-month randomised study. *Clinical Drug Investigation*. 2004;24(2):89–101.
337. Collantes E, Curtis SP, Lee KW et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Family Practice*. 2002;3:1–10.
338. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(8):1623–1630.
339. Bensen W, Weaver A, Espinoza L et al. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology*. 2002;41(9):1008–1016.
340. Geusens P, Alten R, Rovinsky J et al. Efficacy, safety and tolerability of lumiracoxib in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Practice*. 2004;58(11):1033–1041.
341. Gibofsky A, Rodrigues J, Fiechtner J et al. Efficacy and tolerability of valdecoxib in treating the signs and symptoms of severe rheumatoid arthritis: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Clinical Therapeutics*. 2007;29(6):1071–1085.
342. Krug H, Broadwell LK, Berry M et al. Tolerability and efficacy of nabumetone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Therapeutics*. 2000;22(1):40–52.
343. Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 1999;282(20):1921–1928.
344. Williams GW, Kivitz AJ, Brown MT et al. A comparison of valdecoxib and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis symptoms. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(2):204–221.
345. Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA et al. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. *Arthritis Care & Research*. 2000;13(2):112–121.
346. Matsumoto A, Melian A, Shah A et al. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Current Medical Research & Opinion*. 2007;23(9):2259–2268.
347. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technology Assessment*. 2006;10(38):iii–xiii, 1.
348. Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS et al. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. *Ann Intern Med*. 2003;138(10):795–806.
349. Svarvar P, Aly A. Use of the ACCES model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology*. 2000;39(suppl 2):43–50.
350. McCabe CJ, Akehurst RL, Kirsch J et al. Choice of NSAID and management strategy in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The impact on costs and outcomes in the UK. *Pharmacoeconomics*. 1998; 14(2):191–199.
351. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49(3):283–292.
352. You JH, Lee KK, Chan TY et al. Arthritis treatment in Hong Kong – cost analysis of celecoxib versus conventional NSAIDs, with or without gastroprotective agents. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;16(12):2089–2096.

353. Zabinski ra, Burke TA, Johnson J et al. An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(suppl 1):49–58.
354. Fendrick AM, Bandekar RR, Chernew ME et al. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;47(1):36–43.
355. Chancellor JV, Hunsche E, de CE et al. Economic evaluation of celecoxib, a new cyclooxygenase 2 specific inhibitor, in Switzerland. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(suppl 1):59–75.
356. El-Serag HB, Graham DY, Richardson P et al. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(18):2105–2110.
357. Fransen J, Moens HB, Speyer I et al. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(9):1294–1298.
358. Verstappen SM, Jacobs JW, Van der Veen MJ et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(11):1443–1449.
359. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42(2):244–257.
360. Dixon JS, Hayes S, Constable PDL et al. What are the ‘best’ measurements for monitoring patients during short-term second-line therapy? *British Journal of Rheumatology*. 1988;27(1):37–43.
361. Dixon JS, Bird HA, Sitton NG et al. C-reactive protein in the serial assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1984;13(1):39–44.
362. Kalla AA, Smith PR, Brown GM et al. Responsiveness of Keitel functional index compared with laboratory measures of disease activity in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1995; 34(2):141–149.
363. Van der Heijde D, van’t Hof MA, van Riel PL et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1992;51(2):177–181.
364. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk M, Van der Heijde D et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: A prospective study during the first three years of the disease. *British Journal of Rheumatology*. 1993;32(6):9–13.
365. Arthritis and Musculoskeletal Alliance. *Standards of care for people with inflammatory arthritis*. London: ARMA, 2004.
366. Symmons D, Tricker K, Harrison M et al. Patients with stable long-standing rheumatoid arthritis continue to deteriorate despite intensified treatment with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs – results of the British Rheumatoid Outcome Study Group randomized controlled clinical trial. *Rheumatology*. 2006;45(5):558–565.
367. Hewlett S, Mitchell K, Haynes J et al. Patient-initiated hospital follow-up for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(9):990–997.
368. Mowat AG, Nichols PJ, Hollings EM et al. A comparison of follow-up regimes in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1980;39(1):12–17.
369. Kirwan JR, Mitchell K, Hewlett S et al. Clinical and psychological outcome from a randomized controlled trial of patient-initiated direct-access hospital follow-up for rheumatoid arthritis extended to 4 years. *Rheumatology*. 2003;42(3):422–426.
370. Alderman AK, Ubel PA, Kim HM et al. Surgical management of the rheumatoid hand: consensus and controversy among rheumatologists and hand surgeons. *Journal of Rheumatology*. 2003;30(7):1464–1472.
371. Alderman AK, Arora AS, Kuhn L et al. An analysis of women’s and men’s surgical priorities and willingness to have rheumatoid hand surgery. *Journal of Hand Surgery – American Volume*. 2006; 31(9):1447–1453.

372. Chung KC, Kotsis SV, Kim HM et al. Reasons why rheumatoid arthritis patients seek surgical treatment for hand deformities. *Journal of Hand Surgery – American Volume*. 2006;31(2):289–294.
373. Loza E, Abasolo L, Clemente D et al. Variability in the use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis in Spain. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(7):1485–1490.
374. Mandl LA, Burke FD, Shaw Wilgis EF et al. Could preoperative preferences and expectations influence surgical decision making? Rheumatoid arthritis patients contemplating metacarpophalangeal joint arthroplasty. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2008;121(1):175–180.
375. Hamilton JD, Gordon MM, McInnes IB et al. Improved medical and surgical management of cervical spine disease in patients with rheumatoid arthritis over 10 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(6):434–438.
376. Little C, Parsons T. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002948.
377. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007;129(1–2):210–223.
378. Skoldstam L, Brudin L, Hagfors L et al. Weight reduction is not a major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lacto-vegetarian, vegan or Mediterranean diets. *Nutrition Journal*. 2005;4(15)
379. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(3):208–214.
380. Panush RS, Carter RL, Katz P et al. Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1983;26(4):462–471.
381. Hansen GVO, Nielsen L, Kluger E et al. Nutritional status of Danish rheumatoid arthritis patients and effects of a diet adjusted in energy intake, fish-meal, and antioxidants. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1996;25(5):325–330.
382. Holst-Jensen SE, Pfeiffer-Jensen M, Monsrud M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1998;27(5):329–336.
383. Kavanagh R, Workman E, Nash P et al. The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1995;34(3):270–273.
384. Sarzi-Puttini P, Comi D, Boccassini L et al. Diet therapy for rheumatoid arthritis: A controlled doubleblind study of two different dietary regimens. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2000;29(5):302–307.
385. Van de Laar M, van der Korst JK. Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1992;51(3):298–302.
386. Edmonds SE, Winyard PG. Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56(11):649–655.
387. Peretz A, Siderova V, Neve J. Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2001;30(4):212.
388. Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology*. 2001;40(10):1175–1179.
389. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF et al. Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis – status: two years after introduction of the diet. *Clinical Rheumatology*. 1994;13(3):475–482.
390. Kjeldsen-Kragh J, Mellbye OJ, Haugen M et al. Changes in laboratory variables in rheumatoid arthritis patients during a trial of fasting and one-year vegetarian diet. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1995;24(2):85–93.

391. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1991;338(8772):899–902.
392. Nenonen MT, Helve TA, rauma AL et al. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(3):274–281.
393. Galarraga B, Ho M, Youssef HM et al. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal antiinflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(5):665–669.
394. Elkan AC, Sjoberg B, Kolsrud B et al. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: A randomized study. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10(2)
395. Ernst E. Musculoskeletal conditions and complementary/alternative medicine. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. 2004;18(4):539–556.
396. Casimiro L, Brosseau L, Milne S et al. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003788.
397. Field T, Diego M, Hernandez RM et al. Hand arthritis pain is reduced by massage therapy. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*. 2007;11(1):21–24.
398. Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD et al. Homoeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by double-blind clinical therapeutic trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1980;9(5):453–459.
399. Gibson RG, Gibson SLM, MacNeill AD et al. The place for non-pharmaceutical therapy in chronic rheumatoid arthritis: A critical study of homoeopathy. *British Homoeopathic Journal*. 1980;69(3):121–133.
400. Freye E, Latasch L. Analgesic therapy of rheumatoid arthritis – Part II: A study of combined allopathic and homeopathic therapy. *Biomedical Therapy*. 2000;18(2):193–196.
401. Kobelt G, Jonsson L, Lindgren P et al. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(9):2310–2319.
402. Saunders LCA, Capell HA, Stirling A et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(5):1310–1317.
403. Dougados M, Combe B, Cantagrel A et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58(4):220–225.
404. Gerards AH, Landewe RB, Prins AP et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(4):291–296.
405. Miranda JM, varez-Nemegyei J, Saavedra MA et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Archives of Medical Research*. 2004;35(1):36–42.
406. Sarzi-Puttini P, D’Ingianna E, Fumagalli M et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2005;25(1):15–22.
407. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M et al. radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology*. 2003;42(12):1545–1549.
408. Van den Borne B E, Landewe RB, Goei THS et al. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(8):1493–1498.
409. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*. 2004;23(20):3105–3124.

410. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *British Medical Journal*. 2005;331(7521):897–900.
411. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statistics in Medicine*. 2002; 21(16):2313–2324.
412. WinBugs. Cambridge: University of Cambridge;2004.
413. University of Bristol. *Mixed Treatment Comparisons*. Available from: University Of Bristol. Last accessed on: 2008 Nov. 18.
414. Congdon P. *Applied Bayesian Modelling*. Chichester: Wiley Blackwell;2003.
415. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*. 2nd ed. London: Chapman & Hall;1989.
416. Bansback N, Ara R, Karnon J et al. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):395–408.
417. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(6):607–618.
418. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A et al. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(4):939–946.
419. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*. 1997;35(11):1095–1108.
420. Hurst NP, Kind P, Ruta D et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *British Journal of Rheumatology*. 1997;36(5):551–559.
421. Office of National Statistics. *Standard Interim UK Life Tables*. 2006. London, ONS. www.statistics.gov.uk/StatBase/Product.asp?vlnk=14459

Джерело: Smolen J.S., Robert Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69, N.6: 964-975 (published online May 5, 2010).

1. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–74.
2. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094–9.
3. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360–70.
4. Wassenberg S, rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371–80.
5. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1–12.
6. Möttönen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 (6 Suppl 18):S59–65.
7. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309–18.
8. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699–707.

9. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–7.
10. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906–14.
11. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
12. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406–15.
13. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–9.
14. Fransen J, Moens HB, Speyer I, et al. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1294–8.
15. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Follow-up standards and treatment targets in rheumatoid arthritis (ra): results of a questionnaire at the EULAR 2008. *Ann Rheum Dis* 2010;69:575–8.
16. Breedveld FC. For EULAR. The Eight EULAR 2012 Objectives. <http://www.eular.org/myUploadData/files/Stene%20Prize%202009%20Booklet.pdf>. 2009.
17. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1172–6.
18. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; In Press.
19. Nam JL, Winthrop K, van Vollenhoven R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010; In Press.
20. Gorter SL, Bijlsma H, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; In Press.
21. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; In Press.
22. Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; In Press.
23. Oxford Center for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence, 2009.
24. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med* 1993;153:2229–37.
25. Criswell LA, Such CL, Yelin EH. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and nonrheumatologists. *J Rheumatol* 1997;24:2283–90.
26. rat AC, Henegariu V, Boissier MC. Do primary care physicians have a place in the management of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2004;71:190–7.

27. Lacaille D, Anis AH, Guh DP, et al. Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. *Arthritis Rheum* 2005;53:241–8.
28. Solomon DH, Bates DW, Panush RS, et al. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodologic standards. *Ann Intern Med* 1997;127:52–60.
29. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians, February 2009.
30. Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum* 2003;48:2750–62.
31. rat AC, Boissier MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* 2004;71:518–24.
32. Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:305–20.
33. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999;42:1209–18.
34. Kobelt G, Jönsson B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. *Eur J Health Econ* 2008;8(Suppl 2):S95–106.
35. Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006;24:1221–32.
36. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375–82.
37. Nandi P, Kingsley GH, Scott DL. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:251–6.
38. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005;65:1825–49.
39. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol* 2003;30:2572–9.
40. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446–51.
41. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. The American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Classification and Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010. (Submitted).et al, unpublished data)” and renumber the subsequent references.]
42. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568–73.
43. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:823–7.
44. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dijkmans BA. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. *J Rheumatol* 2002;29:267–70.
45. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36–42.

46. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. The importance of reporting disease activity states in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 2008;58:2622–31.
47. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1242–9.
48. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631–7.
49. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.
50. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3226–35.
51. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:9–44, vii.
52. Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl 2):43–8.
53. Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 2002;29:1631–8.
54. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl 31):S178–85.
55. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
56. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
57. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552–63.
58. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
59. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817–29.
60. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100–4.
61. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432–43.
62. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124–34.
63. rau R, Herborn G, Menninger H, et al. radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:196–204.
64. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26:2123–30.

65. Hamilton J, McInnes IB, Thomson EA, et al. Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. *Ann Rheum Dis* 2001;60:566–72.
66. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, et al. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1360–70.
67. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD000959.
68. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287–91.
69. Calgüneri M, Pay S, Caliskaner Z, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:699–704.
70. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet* 1990;335:539.
71. McCarty DJ. Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol* 1990;17:1115–18.
72. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al.; The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137–41.
73. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726–33.
74. Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? *Arthritis Rheum* 2005;52:2975–83.
75. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220–5.
76. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082–8.
77. Schipper LG, Fransen J, Barrera P, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis after failure to sulphasalazine: to switch or to add? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1247–53.
78. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MT) monotherapy versus MT combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105–12.
79. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:142–6.
80. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006356.
81. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1833–8.
82. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560–7.
83. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108–11.
84. rantapää-Dahlqvist S. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:83–96.

85. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1731–6.
86. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31:519–25.
87. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702–10.
88. Baillitesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1114–21.
89. van Vollenhoven PΦ, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:459–66.
90. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870–7.
91. Rigby WF, Ferreccioli G, Greenwald M, et al. Rituximab improved physical function and quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized active comparator placebo-controlled trial of rituximab in combination with methotrexate compared to methotrexate alone in pat. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):581.
92. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
93. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
94. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
95. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614–24.
96. Gartlehner G, Hansen ra, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398–408.
97. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
98. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. 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. *Lancet* 2009;374:210–21.
99. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793–806.
100. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebocontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
101. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29.
102. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with

- rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13–20.
103. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387–93.
104. Smolen JS, Weinblatt ME. When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? *Ann Rheum Dis* 2008;67:1497–8.
105. Teng YK, Verburg RJ, Verpoort KN, et al. Differential responsiveness to immunoablative therapy in refractory rheumatoid arthritis is associated with level and avidity of anti-cyclic citrullinated protein autoantibodies: a case study. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R106.
106. Moreland LW, Sewell KL, Trentham DE, et al. Interleukin-2 diphtheria fusion protein (DAB486IL-2) in refractory rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *Arthritis Rheum* 1995;38:1177–86.
107. Smolen JS, Sokka T, Pincus T, et al. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S209–10.
108. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. randomised placebocontrolled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347–52.
109. ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, et al. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:235–9.
110. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, et al. Withdrawal of DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 17 February 2009 doi:10.1136/ard.2008.105577.
111. Lipsky TO, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
112. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400–11.
113. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253–9.
114. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1429–34.
115. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR Recommendations for the Management of Early Arthritis: Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
116. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1360–4.
117. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum* 2008;59:1371–7.
118. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328–46.
119. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762–84.

120. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4): CD00

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. Наказ № 56 від 06.02.2008 «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування в санаторно-курортних закладах (крім туберкульозного профілю)»
2. Гайдаєв Ю.О., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я та напрямки його покращання в сучасних умовах // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 12–16.
3. Ю.Л. Шевченко, І.Н. Денисов, В.І. Кулаков, Р.М. Хаитов. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. – 2-е изд., - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 1248 с
4. Gisela Orozco, Steve Eyre, Anne Hinks, et al. Clinical and epidemiological research Extended report: Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. - Ann. Rheum. Dis. - 2011. – Vol. 70. – P. 3463-3468.
5. J.S.Smolen “EULAR RA management recommendations 2013: what is new?” - доповідь на конгресі EULAR 2013
6. M. Dougados, V. Devauchelle-Pensec, J.F. Ferlet. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound.- Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 5665-5671.).
7. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). – NICE. - Feb. 2012. - TA247
8. Burmester G. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // Ann Rheum Dis 2011; 70, N5: 818-822)
9. Conroy RM, et al. Eur. Heart J. 2003; 24: 987-1003
10. Rostom A., Dube C., Wells G.A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Issue 6 - 2011 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – (4): CD002296
11. Siri Lillegraven, Femke HM Prince, Nancy A Shadick, Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. – Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71:5. – P. 681-686.