

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА**

**Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је
Пројекат Министарства здравља Републике Србије “Пружање унапређених
услуга на локалном нивоу – DILS”.**

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење реуматоидног артритиса

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

Уредник: Проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Татјана Станић

УВОДНА РЕЧ

Водичи клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и теоријских процеса у медицини побољшањем шансе пацијената да оздраве и рехабилитију се на најбољи могући начин. Водичи предствљају препоруке о одговарајућем третману и нези, базираним на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената, базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта “Пружање унапређених услуга на локалном новоу – DILS“, у току 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице“ израђен је један национални водич, који треба да послужи здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијента, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широј јавности подићи ниво информисаности за одређене области у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефанов, проф. др Јелени Друловић, др Славку Јанковићу, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пажину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др сц. мед, Катарини Седлецки.

Министар здравља

Проф. др Славица Ђукић Дејановић

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима, што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, односно могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијерног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Коначно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, које је номинувала Републичка стручна комисија за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно, градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије
за израду и имплементацију
водича добре клиничке праксе
Проф. др Надежда Човичковић Штернић

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа А: докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

Ниво доказа Б: докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

Ниво доказа Ц: консензус експерата

ДКП (добра клиничка пракса): ниво доказа заснован је на неконтролисаним студијама или на искуству експерата који су учествовали или учествују у изради европских/светских водича

Степен препоруке I : постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

Степен препоруке II : стања где су мишљења и докази супротстављени

Степен препоруке IIa : процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке II b: примењивост је мање документована на основу доказа

Степен препоруке III : стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

Степен препоруке IV : на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Проф. др Немања Дамјанов
специјалиста интерне медицине – реуматолог
Институт за реуматологију, Београд

Секретар:

Доц. др Горан Радуновић
Специјалиста интерне медицине, реуматолог
Институт за реуматологију, Београд

Чланови:

Др сц. Слободан Бранковић
Специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, научни сарадник
Институт за реуматологију, Београд

Проф. др Татјана Илић
Клинички Центар Војводине
Клиника за нефрологију и клиничку имунологију

Прим. др Мирјана Лапчевић
Специјалиста опште медицине
Дом здравља Вождовац

Асс. др Јован Недовић
Специјалиста интерне медицине
Институт за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и
кардиоваскуларних болести, Нишка Бања

Проф. др Душан Стефановић
Специјалиста интерне медицине
Клиника за реуматологију и клиничку имунологију,
Војномедицинска академија, Београд

Прим. др. сц. мед. Љиљана Црнчевић-Радовић
Специјалиста социјалне медицине
Институт за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић Батут"

Рецензенти:

Доц. др Марија Радак Перовић
Институт за реуматологију

Доц. др Мирјана Шефик Букилица
Институт за реуматологију

Проф. др Надежда Човичковић Штернић
председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Клиника за неурологију, КЦС

КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕПОРУКА

Овај водич заснован је на доказима са циљем да помогне лекарима у доношењу одлуке о одговарајућој здравственој заштити. Ниво доказа је степенован словима (А, Б, Ц) у зависности од научне поузданости поступка којим је доказ добијен.

Свака препорука дата у водичу степенована је римским бројевима (I, IIa, IIb, III) и знаком \boxtimes , у зависности од тога који ниво доказа је послужио за класификацију:

Ниво доказа

А	Докази из метаанализа мултицентричних, добро осмишљених контролисаних испитивања. Испитивања методом случајног избора са малим лажно позитивним и лажно негативним грешкама (велика поузданост испитивања).
Б	Докази из, најмање једног, добро осмишљеног експерименталног испитивања. Испитивања методом случајног избора са високо лажно позитивним и/или лажно негативним грешкама (мала поузданост испитивања).
Ц	Усаглашени став стручњака (консензус експерата)

Степен препоруке

I	Постоје докази да су одређени поступак или лечење употребљиви или корисни
II	Стања где су мишљења и докази супротстављени II а – Процена ставова/доказа је у корист употребљивости II б – Примењивост је мање документована на основу доказа
III	Стања за које постоје докази или општа усаглашеност да поступак није примењив или у неким случајевима може бити штетан
<input checked="" type="checkbox"/>	Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

САДРЖАЈ

I.	РЕУМАТОИДНИ АРТРИТИС – основни подаци
II.	ДИЈАГНОЗА РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА
III.	ДИЈАГНОЗА РАНОГ РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА
IV.	ЗАШТО ЈЕ РЕУМАТОИДНИ АРТРИТИС ОПАСНА БОЛЕСТ?
V.	ГЛАВНА ПРАВИЛА ЛЕЧЕЊА РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА
VI.	ЛЕКОВИ КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У РЕУМАТОИДНОМ АРТРИТИСУ
VII.	УЛОГА ГРУПЕ СТРУЧЊАКА ИЗ РАЗЛИЧИТИХ

	ОБЛАСТИ
VIII.	ФИЗИЈАТРИЈСКО ЛЕЧЕЊЕ РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА
IX.	ЛИТЕРАТУРА

I. РЕУМАТОИДНИ АРТРИТИС – основни подаци

Ниво доказа	Шта је реуматоидни артритис? ¹⁻³	Степен препоруке
A	<p>Болести мишићно-коштаног система и реуматске болести значајан су медицински, социјални и економски проблем због своје учесталости и пре свега последичне неспособности. Светска здравствена организација је због тога прошлу деценију и прогласила “деценијом костију и зглобова”. Реуматоидни артритис (РА) је хронична упала зглобова, непознатог узрока, променљивог тока и трајања, од које болује 0,5-1% светске популације. Три пута чешће погађа жене него мушкарце. Први симптоми се најчешће испољавају у средњој животној доби, односно од 35. до 65. године живота. Испољава се болом, отоком, укоченошћу и постепеним оштећењем функције зглобова. Знатно смањује очекивано трајање живота, чак и до 15 година. Код већине болесника, РА је тешка болест, током које оштећење зглобова напредује, слаби или се губи способност за рад и самозбрињавање, долази до инвалидности. Директни трошкови због лечења су високи а индиректни трошкови због радне неспособности су још већи. Процена је да је економска цена ове болести у Великој Британији 1998. године износила 1,5 милијарди евра. У Републици Србији у периоду од 2007. до 2011. године расте број оболелих. У</p>	I

	<p>служби опште медицине 2011. године, болести мишићно-коштаног система и везивног ткива (XIII група МКБ10) биле су по учесталости трећи разлог обраћања лекару. Чиниле су 10% укупног ванболничког морбидитета, са укупном стопом оболевања 152 на 1.000 становника, и за РА 7 на 1.000 становника. Ове болести су на седмом месту најчешћих обољења, стања и повреда лечених у болницама, са стопом хоспитализације 9 мушкараца и 16 жена на 1.000 становника.</p>	
--	--	--

Ниво доказа	Етиологија реуматоидног артритиса ³	Степен препоруке
А	<ul style="list-style-type: none"> • Реуматоидни артритис (РА) је болест непознатог узрока. • Постоји наследна склоност појединих особа за развој ове болести, али наслеђе није одлучујуће за оболевање. • Болеснике треба обавестити да нема значајно повећаног ризика да ће њихови потомци (деца, унуци...) оболети од РА, у односу на уобичајени ризик оболевања у популацији. • Спољни утицаји, као што су инфекције, стресови, пушење и други утицаји околине на имунски и мускулоскелетни систем, могу бити покретачи болести. Болест највероватније настаје када се удруже наследна склоност и спољни утицаји који могу покренути испољавање болести. 	І

Ниво доказа	Патогенеза реуматоидног артритиса ⁴	Степен препоруке
А	<ul style="list-style-type: none"> • Реуматоидни артритис је болест у којој појачана активност имунског система подстиче и одржава хронично запаљење, што доводи до оштећења зглобова и других ткива, органа и система. • Природа аутоантигена или спољног антигена који покреће обољење није позната. • На самом почетку болести запажају се оштећења малих крвних судова и умножавање ћелија синовије, а потом се око крвних судова накупљају различите, углавном моноклеусне ћелије (претежно CD4+ Т ћелије које припадају ТН1 подгрупи). • У реуматоидној синовији се налази обиље цитокина који подстичу и одржавају хронично запаљење синовијског ткива и повећано стварање и накупљање синовијске течности у којој се претежно налазе 	І

	<p>полиморфонуклеарни леукоцити. Умножавају се ћелије синовије и буја ткиво синовије (панус). Ензими које луче накупљене ћелије оштећују хрскавицу, зглобне крајке костију и друга ткива зглоба, што води ка слабљењу и губитку функције зглобова, тетива и мишића, радној неспособности и неспособности самозбрињавања болесника.</p>	
--	--	--

II. ДИЈАГНОЗА РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

Ниво доказа	Критеријуми за класификацију (дијагнозу) реуматоидног артритиса из 2010. године ⁵	Степен препоруке																														
А	<p>Упутство за класификацију: Класификација се примењује на особе које имају</p> <ul style="list-style-type: none"> - најмање један клинички отечен зглоб - када се артритис не може поуздано објаснити другом болешћу <p>Класификациони критеријуми за РА су формулисани у облику алгоритма заснованог на додељивању бодова у 4 области (домена) дефинисане као:</p> <p>А – број и величина захваћених зглобова (0–5 бодова) Б – трајање симптома артритиса (0–1 бод) Ц – реактанти акутне фазе (0–1 бод) Д – серологија (0–3 бода)</p> <p>Да би се особа сврстала у групу оболелих од РА, треба да има најмање 6 од 10 могућих поена.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: left;">А) Захваћеност зглобова*</td> <td style="text-align: right;">Бодови</td> </tr> <tr> <td>1 велики зглоб</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>2–10 великих зглобова</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>1–3 мала зглоба</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>4–10 малих зглобова</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>>10 малих зглобова</td> <td style="text-align: right;">5</td> </tr> <tr> <td>Б) Трајање артритиса</td> <td style="text-align: right;">Бодови</td> </tr> <tr> <td><6 недеља</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>≥6 недеља</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>Ц) Реактанти акутне фазе</td> <td style="text-align: right;">Бодови</td> </tr> <tr> <td>Нормалне вредности CRP и SE</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Патолошке вредности CRP или SE</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>Д) Серолошки налази</td> <td style="text-align: right;">Бодови</td> </tr> <tr> <td>Негативан RF и негативна АСРА</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>RF и/или АСРА позитивна у ниском титру: до 3 пута изнад горње границе нормалних вредности</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> </table>	А) Захваћеност зглобова*	Бодови	1 велики зглоб	0	2–10 великих зглобова	1	1–3 мала зглоба	2	4–10 малих зглобова	3	>10 малих зглобова	5	Б) Трајање артритиса	Бодови	<6 недеља	0	≥6 недеља	1	Ц) Реактанти акутне фазе	Бодови	Нормалне вредности CRP и SE	0	Патолошке вредности CRP или SE	1	Д) Серолошки налази	Бодови	Негативан RF и негативна АСРА	0	RF и/или АСРА позитивна у ниском титру: до 3 пута изнад горње границе нормалних вредности	2	I
А) Захваћеност зглобова*	Бодови																															
1 велики зглоб	0																															
2–10 великих зглобова	1																															
1–3 мала зглоба	2																															
4–10 малих зглобова	3																															
>10 малих зглобова	5																															
Б) Трајање артритиса	Бодови																															
<6 недеља	0																															
≥6 недеља	1																															
Ц) Реактанти акутне фазе	Бодови																															
Нормалне вредности CRP и SE	0																															
Патолошке вредности CRP или SE	1																															
Д) Серолошки налази	Бодови																															
Негативан RF и негативна АСРА	0																															
RF и/или АСРА позитивна у ниском титру: до 3 пута изнад горње границе нормалних вредности	2																															

RF и/или АСРА позитивна у високом титру: више од 3 пута изнад горње границе нормалних вредности	3	
*Захваћеност зглоба значи оток и/или бол на палпацију		

III. ДИЈАГНОЗА РАНОГ РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

Ниво доказа	Значај дијагнозе раног реуматоидног артритиса ⁶	Степен препоруке
Б	<ul style="list-style-type: none"> Реуматоидни артритис је неопходно дијагностиковати и зауставити активност болести пре развоја ерозија. Ерозије се код 50% болесника открију већ после 4 месеца трајања болести, знак су знатног оштећења зглоба и указују на могућност брзог и непоправљивог губитка функције зглоба. 	I

Ниво доказа	Како открити рани реуматоидни артритис? ⁷	Степен препоруке
Б	<ul style="list-style-type: none"> дијагноза раног РА поставља се на основу анамнезе и клиничког прегледа сумњу на РА побуђују следећи клинички налази: дуготрајан ноћни и јутарњи бол у зглобовима и јутарња укоченост зглобова која траје дуже од пола сата; осетљивост зглоба на додир, клинички знаци упале и оштећења зглобова (оток, повишена температура и ограничена покретљивост зглоба); симетрично хватање метакарпофалангеалних (МСР), проксималних интерфалангеалних (РІР) зглобова и ручја; смањење тегоба у току примене нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) клиничка дијагноза упале зглобова (синовитиса) је најважнији појединачни дијагностички тест лабораторијски тестови (пре свега налаз реуматоидног фактора – RF и антитела на цитрулинисане пептиде – АСРА у крви) и методе сликања (пре свега налаз ерозија) могу да помогну, али њихов налаз само потврђује дијагнозу, а ако их нема, то не искључује постојање болести уколико се сумња на РА, неопходна је консултација реуматолога 	I

IV. ЗАШТО ЈЕ РЕУМАТОИДНИ АРТРИТИС ОПАСНА БОЛЕСТ?

Ниво доказа	Реуматоидни артритис оштећује зглобове, смањује радну способност и скраћује животни век ^{1, 2, 6}	Степен препоруке
А	<ul style="list-style-type: none"> • Код 50% болесника се на магнетној резонанци виде ерозије већ након 4 месеца болести, а код 70–90% болесника су видљиве ерозије на радиографијама малих зглобова две године од почетка болести. • Током 10 година болести, 50% болесника потпуно изгуби способност за рад, а просечна радна способност свих болесника сведена је на половину уобичајне. • Током 10 година болести, код 15–20% болесника се уграде тоталне ендопротезе великих зглобова. • Око 50% болесника је депресивно и чешће се разводе, у односу на здраве особе. • Током 10 година болести, релативни ризик за појаву кардиоваскуларних болести је 2-3 пута већи код оболелих од РА у односу на здраве истог пола и животног доба. • Код болесника са РА је повећана смртност просечно 1,3 пута, а код оболелих жена 1,4 пута. • Болесници са РА просечно краће живе за 3–7 година у односу на здраве. 	I

Ниво доказа	Шта указује на лош исход РА? ¹	Степен препоруке
А	<ul style="list-style-type: none"> • ванзглобне појаве (реуматоидни чворићи, упала делова ока, васкулитис, оштећење плућа, бубрега, срца, нервног система) • женски пол • лош положај у друштву, сиромаштво и ниско образовање • старија животна доб у почетку болести • брзо оштећење функције зглобова • упала више зглобова истовремено (малих и великих, а посебно > од 12 зглобова) • рана појава ерозија на радиографијама зглобова (унутар 1-2 године) • висока концентрација реуматоидног фактора (RF) и антитела према цикличним цитрулинисаним пептидима (АСРА). 	I

	<ul style="list-style-type: none"> • стално повишени показатељи акутне фазе запаљења (SE, CRP ...) 	
--	---	--

V. ГЛАВНА ПРАВИЛА ЛЕЧЕЊА РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

Ниво доказа	Циљеви лечења ⁸	Степен препоруке
☑	<ul style="list-style-type: none"> • уклањање симптома и знакова болести (увођење болести у трајну ремисију) • очување нормалне и поправљање оштећене функције • спречавање и поправљање оштећења и деформација • обука болесника • очување и поправљање квалитета живота 	

Ниво доказа	Успешно лечење = рано и довољно јако лечење ^{6,9}	Степен препоруке
Б	<ul style="list-style-type: none"> • за успешно лечење боленика са РА најчешће је неопходна сарадња лекара опште праксе, реуматолога, медицинског техничара, физијатра, физиотерапеута и радног терапеута, фармацеута, дијететичара и социјалног радника • све болеснике са упалом зглобова треба упутити реуматологу ради постављања дијагнозе и лечења • лечење РА треба почети одмах по постављању дијагнозе, а треба га спроводити док је то неопходно (најчешће доживотно) • РА се лечи лековима и другим средствима и поступцима (обука болесника, социјални рад, физијатријско и хируршко лечење) • лекови који се најчешће користе су: аналгетици, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), лекови који могу да мењају ток болести (ЛМТБ), кортикостероиди и биолошки лекови • ако се дијагностикује РА, неопходно је што пре применити ЛМТБ. 	I

VI. ЛЕКОВИ КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У РЕУМАТОИДНОМ АРТРИТИСУ

Ниво доказа	Аналгетици ¹⁰	Степен препоруке
Б	<ul style="list-style-type: none"> • Класични аналгетици (парацетамол) су ефикасни у отклањању болова код болесника са РА. 	I

☑	<ul style="list-style-type: none"> • Аналгетици се могу користити као додатак НСАИЛ и ЛМТБ, ради додатног смањивања болова, али они не утичу на ток болести и треба их користити опрезно, јер након дуже примене могу да оштете бубреге и јетру. • Гастрична подношљивост парацетамола је значајно боља од НСАИЛ, те се препоручује као замена у случају неподношљивости НСАИЛ, у најмањој ефикасној дози, а све до максималне дневне дозе од 1000 мг парацетамола (2 таблете од 500 мг) на 6 сати. • Слаби опиоиди (као што је трамадол) могу се користити за краткотрајно лечење бола код болесника са РА када примена НСАИЛ и парацетамола није довела до задовољавајуће аналгезије. Потребно је болесницима објаснити да је дужа примена опиоида повезана са честим нежељеним догађајима, као и са могућом појавом зависности од употребљеног лека. 	Ш
---	--	---

Ниво доказа	Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) ¹¹	Степен препоруке
А	<ul style="list-style-type: none"> • НСАИЛ су ефикасни у смањењу бола и запаљења, али дугорочно не могу да успоре напредовање болести и спрече оштећења система за кретање¹² • Постоје чврсти докази да су различити НСАИЛ подједнако ефикасни у контроли бола¹² 	I
	<ul style="list-style-type: none"> • Велике су разлике у подношљивости различитих НСАИЛ између појединих болесника. • Најчешће нежељене појаве у току употребе НСАИЛ су гастроинтестиналне (диспепсија, гастричне и дуоденалне улцерације и ерозије, крвављења, анемија), оштећење кардиоваскуларног система, бубрега (едеми, артеријска хипертензија, хиперкалемија, слабост бубрега), а ређе јетре, коже и других органа и система. • Препоручује се давање једног НСАИЛ, а никако више њих истовремено. Давање више НСАИЛ истовремено знатно повећава ризик од нежељених појава (пре свега оштећења дигестивног система и крвављења), а најчешће недовољно доприноси повећању ефикасности лечења. • Да би се спречиле и проредиле нежељене појаве у току употребе НСАИЛ, треба користити најмање ефикасне дозе најкраће могуће време, избегавати примену код старијих особа или у комбинацији са 	

	<p>ацетилсалицилном киселином, кортикостероидима и антикоагулансима.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Најбољом мером заштите од тешких нежељених догађаја у горњим партијама гастроинтестиналног система сматра се истовремено узимање инхибитора протонске пумпе. Ови лекови ипак не смањују оштећења слузнице дисталнијих делова дигестивног тракта (танког и дебелог црева) изазваних узимањем НСАИЛ, што некада може имати клинички значај. • НСАИЛ који више смањују активност СОХ-2, а не ремете битно активност СОХ-1, ређе изазивају нежељене појаве на гастроинтестиналном систему. • Скорашња испитивања су показала да се при употреби највећег броја НСАИЛ може повећати ризик од срчаних и можданих удара, због чега се препоручује опрез приликом њиховог прописивања. 	
--	---	--

Ниво доказа	Лекови који мењају ток болести (ЛМТБ) ¹³	Степен препоруке
Ц	<ul style="list-style-type: none"> • Лекови који модификују болест су метотрексат, сулфасалазин, хидроксицхлорохин, хлорохин, Д-пенициламин, соли злата, азатиоприн, циклоспорин, лефлуномид. 	І
Б	<ul style="list-style-type: none"> • Могу да успоре напредовање оштећења (радиолошки видљивих) зглобова, сачувају функцију зглоба, одрже радну способност болесника, поправе квалитет живота и смање укупне трошкове лечења ¹⁴ • Ефикасност им је слична, а с обзиром на мању токсичност избор прве линије су метотрексат, сулфасалазин, хлорохин и хидроксицхлорохин. ¹⁵ 	І
Ц	<ul style="list-style-type: none"> • Међу ЛМТБ, метотрексат је лек избора за реуматоидни артритис. Препоручује се да почетна перорална доза метотрексата буде 15 мг недељно, уз постепено повећање дозе до 25 мг недељно. • Сви ови лекови испољавају дејство после 2-3 месеца примене. • Токсичност и/или неподношљивост испољавају се у 30% болесника после једне године примене. • Њихова примена зато захтева редовно праћење, пре свега крвне слике, функције јетре и бубрега. ¹⁶ • Њихово прописивање и контрола ефикасности и подношљивости, односно нежељених дејстава, у надлежности су реуматолога. ¹⁶ Лекар примарне 	І

	здравствене заштите може контролисати подношљивост ЛМТБ на основу упутства које је у извештају дао реуматолог. Уколико уочи нежељено дејство ових лекова, треба да привремено прекине њихово давање и одмах упути болесника реуматологу ради консултације.	
--	--	--

Ниво доказа	Истовремено давање више лекова који мењају ток болести ¹⁸	Степен препоруке
Б	<ul style="list-style-type: none"> Рано лечење може се спроводити једним ЛМТБ (монотерапија) или истовременим давањем више ових лекова. Изостанак ефеката тј. ремисије или ниске активности болести и после три месеца примене максималне дозе првог лека у монотерапији захтева давање два или три ЛМТБ истовремено (на пример – метотрексат + сулфасалазин и/или хидроксихлорохин).¹⁹ 	І

Ниво доказа	Биолошки лекови у лечењу реуматоидног артритиса	Степен препоруке
	<p>Биолошки лекови који се данас употребљавају за лечење РА су хуманизовани или хумани протеински молекули намењени неутрализацији проинфламаторних цитокина (фактора некрозе тумора – TNF, интерлеукина 6 - IL-6 и интерлеукина 1 - IL-1), деплецији Б лимфоцита или блокирању костимулаторних молекула Т лимфоцита.</p> <p>У свету је регистровано 5 лекова са анти-TNF активношћу: инфликсимаб^{19,20}, етанерцепт^{20,21,22}, адалимумаб^{23,24,25,26} голимуумаб^{27,28,29,30} и цертолизумаб³¹. Међу биолошким лековима са другим механизмом дејства на имунски систем који се употребљавају за лечења РА треба издвојити: тоцилизумаб^{32,33,34,35} (IL-6 антагонист), ритуксимаб^{36,37,38,39} (деплеција Б лимфоцита), абатацепт^{40,41,42,43,44} (инхибиција костимулаторних сигнала Т лимфоцита) и анакинру^{45,46,47} (IL-1 антагонист).</p> <p>Тофацитиниб^{48,49,50,51,52} (инхибитор ЈАК киназе), иако није биолошки лек већ синтетски молекул, наводи се заједно са биолошким лековима за лечење РА, због свог снажног утицаја на синтезу проинфламаторних цитокина.</p>	
А	Сви биолошки лекови, осим анакинре ^{45,46} (која је слабије ефикасна) приближно су подједнако ефикасни у лечењу РА ^{20,53,54,55} , што се огледа у смањењу симптома болести и посебно њене радиолошке прогресије ^{56,57,58,59} .	І
Б	Лечење анти-TNF лековима, ритуксимабом, тоцилизумабом и абатацептом у комбинацији са метотрексатом знатно смањује број ерозивних промена и радиолошку прогресију болести у поређењу са изолованом применом	І

	метотрексата ^{24,26,56,57,58,59,60,61,62}	
--	--	--

Ниво доказа	Основна правила прописивања биолошких лекова болесницима са реуматоидним артритисом	Степен препоруке
Ц	Циљ лечења РА биолошким лековима увек обухвата постизање ремисије болести или бар ниске активности болести. У случају да макар један од ових циљева није постигнут после 6 месеци лечења, неопходна је промена биолошког лека или увођење комбиноване терапије синтетским ЛМТБ, најбоље у комбинацији са гликокортикоидима ^{19,20,22} .	
Ц	Употреба анти-TNF лекова, тоцилизумаба или абатацепта (када абатацепт буде регистрован у Србији) у комбинацији са метотрексатом препоручује се код болесника са РА код којих је болест и даље клинички активна и поред примене најмање 15 мг метотрексата једанпут недељно или код покушаја лечења комбинацијом ЛМТБ током најмање 3 месеца ^{19,20,21,22} .	
А	Употреба ритуксимаба, тоцилизумаба, абатацепта (када абатацепт буде регистрован у Србији), анти-TNF лека или тофацитиниба (када тофацитиниб буде регистрован у Србији) у комбинацији са метотрексатом препоручује се и код болесника са РА код којих је болест и даље клинички активна и поред примене комбинованог лечења биолошким леком и метотрексатом током најмање 6 месеци ¹⁹⁻⁵² .	І
А	У случају потребе за лечењем биолошким лековима код болесника код којих је лечење метотрексатом или комбинацијом ЛМТБ контраиндиковано или неизводљиво због појаве нежељених догађаја, препоручује се примена тоцилизумаба ^{63,64} или тофацитиниба ⁶⁵ (када тофацитиниб буде регистрован у Србији) у монотерапији, јер за сада једино за ове лекове постоје докази о одговарајућој ефикасности показани у регистрационим испитивањима.	І
Ц <input checked="" type="checkbox"/>	Код болесника са РА који се налазе у дуготрајној ремисији, која траје најмање годину дана, потребно је покушати постепено смањивање дозе и потом искључивање биолошких лекова ^{21,23,24,26,38} . Искључивање биолошких лекова препоручује се бар месец дана после искључивања гликокортикоида из терапије, а свакако пре искључивања синтетских ЛМТБ. Лечење синтетским ЛМТБ треба наставити још најмање годину дана.	Іа

Ниво доказа	Основна правила прописивања системских кортикостероида болесницима са РА ⁶⁶⁻⁷³	Степен препоруке
Б	Орални кортикостероиди се не препоручују за свакодневну употребу код болесника са РА, пошто њихови клинички ефекти не трају дуго, а са дуготрајном употребом расте ризик за појаву значајних нежељених дејстава.	Іб
Ц	Системске кортикостероиде треба применити у 2 случаја ⁷⁴ : <ul style="list-style-type: none"> у почетку лечења РА до постизања дејства ЛМТБ (препоручује се 3–6 месеци) 	Іа

	<ul style="list-style-type: none"> • када су ЛМТБ недовољно ефикасни у контроли запаљења (истовремено са НСАИЛ) 	
<input checked="" type="checkbox"/>	Пре започињања лечења неопходно је болеснику саопштити ризике узимања кортикостероида.	
<input checked="" type="checkbox"/>	Кортикостероиди се морају постепено укидати у циљу избегавања наглог погоршања болести.	
Ц	Неопходно је користити најмање потребне дозе, за најкраће могуће време.	
Ц	Болеснике треба пажљиво пратити у циљу раног откривања нежељених ефеката кортикостероида, посебно артеријске хипертензије, дијабетес мелитуса, катаракте или инфекције. ⁷⁵ Болесници који нису прележали варичелу, треба да буду упозорени на повећани ризик од оболевања након контакта са зараженима. Новија испитивања показују да нежељени догађаји приликом лечења малим дозама гликокортикоида нису толико чести колико се раније сматрало. ⁷⁴	IIa
<input checked="" type="checkbox"/>	Потребно је обезбедити профилаксу остеопорозе или њено правовремено лечење.	

Ниво доказа	Нежељена дејства кортикостероида	Степен препоруке
Б	Према резултатима испитивања нежељених догађаја током дуготрајне употребе просечно 5 мг преднизона на дан, запажа се знатно смањење минералне густине костију и повећани ризик за појаву остеопоротичних прелома, који после 4 године терапије расте до 2:1 у односу на болеснике који нису лечени кортикостероидима. ⁷¹	III
Б	Неколико контролисаних испитивања показало је да болесници лечени кортикостероидима знатно чешће имају артеријску хипертензију, гојазност, дијабетес мелитус, катаракту, вирусне и бактеријске инфекције, крварења у гастроинтестиналном тракту, остеонекрозе крајака костију и хирзутизам. ^{72, 73} У неким епидемиолошким студијама запажено је и повећање укупног морталитета, али ово може бити последица чињенице да се кортикостероидима обично лече тежи облици болести. ⁷³	III
Б	Просечна доза и укупна кумулативна доза кортикостероида главни су чиниоци који потпуно независно један од другог утичу на учесталост нежељених догађаја. ⁷⁵	III
Ц	Највећи број лекара кортикостероидну терапију укида постепено, нешто брже код узимања већих доза, али када се дође до доза мањих од 10 мг преднизона на дан, саветује се постепено смањивање, за око 1 мг месечно, у циљу избегавања погоршања симптома болести. ⁷³	IIb

ИНТРААРТИКУЛАРНИ КОРТИКОСТЕРОИДИ

Ниво	Основни подаци о локалном давању кортикостероида	Степен
------	--	--------

доказа		препоруке
☑	<p>Интраартикуларне инјекције кортикостероида омогућавају:</p> <ul style="list-style-type: none"> • смањивање интензитета запаљења пре започињања дејства ЛМТБ • лечење заосталог запаљења у једном или неколико зглобова након успешне терапије ЛМТБ • лечење моно/олигоартритиса када је лечење ЛМТБ контраиндиковано или је дошло до неподношења ЛМТБ 	
Ц	Нема рандомизованих контролисаних испитивања које потврђују позитивне ефекте лечења локалним инјекцијама кортикостероида, као што су побољшање функције система за кретање или смањење радиолошке прогресије болести.	Ш
Б	Резултати великих кохортних испитивања указују на то да су компликације оваквог лечења ретке, а посебно септичке упале зглобова. ⁷⁶	Па
Б	Препоручује се истовремена аспирација синовијске течности јер ова интервенција смањује вероватноћу поновне појаве симптома локалног запаљења. ⁷⁷	Па
Б	Једнодневно мировање после интраартикуларне инјекције кортикостероида побољшава резултате лечења, посебно делујући на болове и побољшање функције зглоба. ⁷⁸	Па
Б	Око половине наводно интраартикуларних инјекција нажалост заврши ван зглоба, ⁷⁹ чиме се смањује њихова ефикасност и повећава нежељено системско дејство. Уколико се примени ултразвучна контрола положаја игле, скоро увек је могуће дати лек на жељено место. ⁸⁰	Пб

Ниво доказа	Принципи давања интраартикуларних инјекција кортикостероида	Степен препоруке
☑	Интраартикуларне инјекције кортикостероида у један зглоб никада не треба давати више од 3 пута годишње	
Ц	Ефикасност лечења интраартикуларним кортикостероидима се повећава уколико се процедура води уз помоћ ултразвучне контроле ^{81,82}	
☑	<p>Када се дају интраартикуларне инјекције треба:</p> <ul style="list-style-type: none"> • користити стерилну технику • саветовати болеснике да одмах траже помоћ лекара у случају да не дође до побољшања симптома • увек размишљати о септичком артритису у диференцијалној дијагнози са моно или олигоартикуларним погоршањем РА јер је РА снажан и потпуно независан фактор ризика за појаву септичког артритиса. 	

VII. УЛОГА ГРУПЕ СТРУЧЊАКА ИЗ РАЗЛИЧИТИХ ОБЛАСТИ

Ниво доказа	Мултидисциплинарни приступ лечењу реуматоидног артритиса	Степен препоруке
Б Б	<p>Показано је да је мултидисциплинарни приступ врло ефикасан у лечењу болесника са РА.⁸³</p> <p>У групи СТРУЧЊАКА из различитих области, у лечењу РА учествују: лекар опште медицине, реуматолог, физијатар, ортопед и остали здравствени професионалци (медицинска сестра, физиотерапеут, радни терапеут, дијететичар, фармацеут, психолог и социјални радник).</p> <p>Изабрани лекар (опште медицине, педијатар, специјалиста медицине рада) ради на превенцији, раној дијагнози реуматоидног артритиса, лечењу и рехабилитацији оболелих од ове болести. У свом раду сарађује са реуматологом, физијатром, ортопедом, осталим здравственим професионалцима, члановима Удружења оболелих од реуматских болести РС (ОРС) и са локалном заједницом. Изабрани лекар поставља радну дијагнозу на основу симптома, знакова болести, лабораторијских анализа, радиолошке и ултразвучне дијагностике на нивоу ДЗ, укључује НСАИЛ и аналгетике, а коначну дијагнозу поставља реуматолог и предлаже даље лечење. Изабрани лекар у сарадњи са реуматологом континуирано прати оболелог, по потреби коригује дозе лекова, врши лабораторијску контролу, предлаже физикалну терапију и консултативне прегледе.</p>	I I

VIII. ФИЗИЈАТРИЈСКО ЛЕЧЕЊЕ РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

Ниво доказа	Основна правила физијатријског лечења реуматоидног артритиса	Степен препоруке
Ц	<p>Физикална терапија заузима значајно место у комплексном лечењу болесника са РА.</p> <p>Пошто је реч о хроничној болести, физикално лечење и рехабилитација трају целог живота.</p> <p>Посебно је важна мотивисаност болесника да редовно обављају терапијски програм.</p> <p>Обука болесника са РА може имати умерене краткотрајне ефекте на општу способност и психолошки статус.</p>	IIa

Ниво доказа	Одмор и позиционирање зглобова	Степен препоруке
Ц	<p>Одмор у току дана посебно је потребан болесницима са акутним артритисом у циљу смањења бола и смирења запаљења.</p> <p>Дуготрајно потпуно мировање нема оправдање код болесника са хроничним артритисом јер неповољно делује на мускулоскелетни, кардиоваскуларни и нервни систем. Мишићи при потпуном мировању могу изгубити у снази 3% дневно.</p> <p>Постоје докази да лонгете знатно смањују бол и да радне лонгете смањују бол приликом активности⁸⁴ али не побољшавају функцију и снагу стиска шаке.⁸⁵</p>	I

Ниво доказа	Физички агенси у лечењу реуматоидног артритиса	Степен препоруке
Ц	<p>У лечењу болесника са РА, користе се многи физички агенси: климатски фактори, хелиотерапија, пелоид, термоминералне воде, разни видови топлоте, звук, електрицитет, магнетизам и механичка енергија која се примењује у виду кинезитерапије, масаже и терапије радом.^{86,87,88,89}</p>	IIa
Ц	<p>Најприхваћенији физички агенс у лечењу болесника са РА јесте топлота.^{90,91} Криотерапија се примењује у акутној фази болести, а у смиреној фази хроничног артритиса, сви модалитети топлоте.</p>	I
Ц	<p>Примена ултразвука у лечењу болесника са РА, због вибрација и повећања температуре у третираном подручју, показала се ефикасном за повећање снаге стиска шаке.</p>	I
Ц	<p>Хидротерапија је један од најстаријих физичких модалитета примењиваних у лечењу болесника са артритисом. Скорашња систематска истраживања ефеката балнеотерапије⁹² нису могла да донесу дефинитиван</p>	I

	закључак о ефикасности због лоше методологије истраживања. Потребна су даља истраживања чији је циљ испитивање ефикасности овог вида терапије.	
--	--	--

Ниво доказа	Вежбе и терапија радом у лечењу реуматоидног артритиса	Степен препоруке
Ц	Улога кинезитерапије је од највећег значаја. ⁹³ Динамичке вежбе имају позитивне ефекте на повећање аеробног капацитета и мишићну снагу. Нису примећена нежељена дејства вежбања на појаву бола и активност болести. ⁹⁴	I
Ц	Обављање физичке активности у односу на мировање болесника показало је у великим рандомизованим студијама знатно боље резултате у погледу повећања снаге стиска шака, као и у смањењу болова, отока зглобова, повећању обима покрета и скраћивању времена хода. Терапија радом омогућава самостално обављање функција, као и активности свакодневног живота. Пправе се разна помагала за обављање кућних активности, помоћ при исхрани и хигијени и врши се обука за коришћење помагала при ходу (штап, штаке или ходалице).	I
Ц	Савети радног терапеута и окупациона терапија веома су значајни за болеснике са ограниченом функцијом система за кретање. ⁹⁵	I
Ниво доказа	Улога дијететичара и нутриционисте у лечењу РА	Степен препоруке
А	Савети дијететичара и нутриционисте су важни у лечењу болесника са артритисом. Смањење телесне тежине код гојазних особа нарочито је битно када су захваћени зглобови који носе терет (кукови, колена). Одговарајуће лечење је препоручено у водичу за превенцију и лечење гојазности. ⁹⁶ Код неких болесника потребно је повећати телесну масу, јер кахексија може да се јави код болесника са високо еволутивним артритисом. Неколико студија су показале да особе са малим индексом телесне масе имају лошији функцијски статус система за кретање. ⁹⁷ Нема општеприхваћених препорука о исхрани болесника са артритисом. Постоје мишљења да је потребно смањити унос меса а повећати унос рибе богате масним киселинама	I

	<p>омега 3: скуше, харинге, сардине, лосоа. Метаанализе испитивања исхране са додатком рибљег уља болесницима са РА, закључују да постоји знатно смањење броја осетљивих зглобова и трајања јутарње укочености после 3 месеца лечења. Нису запажени ефекти на смањење структурних оштећења зглобова на радиографијама.⁹⁸</p>	
--	---	--

IX. ЛИТЕРАТУРА

1. Bruggemeier M, Gôrblich T. Reumatoidni artritis. Kada se organizam bori protiv samog sebe. Roche d.o.o., 2007, Beograd. Dostupno na: www.reumatoidniartritis.rs
2. Здравствено статистички годишњак Републике Србије 2011. Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”, Београд, 2012.
3. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, De Roos AJ. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun.* 2012; 39(4):259-71.
4. Trouw LA, Huizinga TW, Toes RE. Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens--common principles. *Ann Rheum Dis* 2013; doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202349.
5. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2013 Apr 16. [Epub ahead of print]
6. Olivieri I, Sarzi-Puttini P, Bugatti S, Atzeni F, d'Angelo S, Caporali R. Early treatment in early undifferentiated arthritis. *Autoimmun Rev* 2012; 11(8): 589-92.
7. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-7.
8. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al. Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
9. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. 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.
10. Wienecke T, Gôtzsche PC. *The Cochrane Library*, John Wiley & Sons. Chichester, UK, 2005.
11. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2104-10.
12. van Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
13. Emery P. *A quick reference guide*, 3rd ed. 2001.
14. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update, *Arthritis and Rheumatism*, 2002, 46:2, 328-346.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of Early Rheumatoid Arthritis, A National Clinical Guideline, December 2000, www.sign.ac.uk

16. The British Society for Rheumatology, National Guidelines For the Monitoring of Second Line Drugs, July 2000, www.rheumatology.org.uk
17. Scottish intercollegiate guidelines network. Management of early rheumatoid arthritis, 2000.
18. Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid arthritis. *Clin Evid* 2003; 1454-76.
19. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012; 379: 1712–20.
20. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 22–32.
21. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9870): 918-29.
22. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al; TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64(9): 2824-35.
23. 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(1): 26-37.
24. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 2010; 37(11): 2237-46.
25. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, and Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(6): 753–759.
26. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1): 64-71.
27. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, et al. Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Results Through 2 Years of the GO-FORWARD Study Extension. *J Rheumatol* 2013 May 15. [Epub ahead of print]
28. Smolen JS, Kay J, Landewé RB, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(10): 1671-9.
29. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al; GO-AFTER study investigators. 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(9685): 210-21.
30. Tosh J, Archer R, Davis S, Stevenson M, Stevens JW. Golimumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After the Failure of Previous Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2013 Apr 11. [Epub ahead of print]
31. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2204–14.
32. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 987-97.
33. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10): 1860-9.
34. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, et al. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol* 2011; 21(2): 122–33.
35. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, et al. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. *Mod Rheumatol* 2011; 22(3): 370-5.
36. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143–50.
37. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2010; 38(12): 2548-56.

38. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *J Rheumatol* 2012; 39(12): 2238-46.
39. Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I, Bykerk VP. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: The RESET trial. *J Rheumatol* 2011; 38(12): 2548-56.
40. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 28-38.
41. Dougados M, Wells G, Schmidely N, Le Bars M, van Riel P, Aletaha D, Schiff M, Smolen J. Evaluation of disease activity assessments in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: analyses of abatacept clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(2): 258-60.
42. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Eng J Med* 2005; 11: 1114-23.
43. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2263-71.
44. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8): 1096-103.
45. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1062-8.
46. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2009; 36(6): 1118-25.
47. Thaler K, Chandiramani DV, Hansen RA, Gartlehner G. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. *Biologics* 2009; 3: 485-98.
48. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al; ORAL Step investigators. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9865): 451-60.
49. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 508-19.
50. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012; 64(3): 617-29.
51. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 12. [Epub ahead of print].
52. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr 18. [Epub ahead of print.]
53. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open*. 2012; 2(6). doi:pil: e001395. 10.1136/bmjopen-2012-001395.
54. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15(14): 1-278.
55. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12): 2252-61.
56. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1200-10.
57. Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Kavanaugh A, Haugeberg G. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 54.
58. Smolen JS, van der Heijde DM, Keystone EC, et al. Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7): 1156-62.
59. Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1950-4.

60. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1629–35.
61. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, 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. *ArthritisRheum* 2006; 54(9): 2793–806.
62. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al; OPERA study-group. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
63. 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(1): 88–96.
64. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381(9877): 1541-1550.
65. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 495-507.
66. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoids Study Group. *NEJM* 1995; 333: 142-6.
67. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Dendren JC et al. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18.
68. Laan RF, Jansen TL, van Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 6-12.
69. Million R, Kellgren JH, Poole P, Jayson MI. Long-term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984; 1: 812-6.
70. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoids Study Group. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 930-6.
71. Committee on Safety in Medicines and the Medicines Control Agency. Current problems in pharmacovigilance. London: The Committee; 2000. v. 26, p. 13.
72. Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid arthritis. *Clin Evid* 2003; 10: 1454-76.
73. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guideline Development Group. Management of Early Rheumatoid Arthritis. SIGN 2000: 1-42. www.sign.ac.uk
74. Smolen J (presenter). New Rheumatoid Arthritis Guidelines. European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2013. Presented on June 15, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/806789>
75. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96: 115-23.
76. Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, Benamou P, Attuil G. Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private clinical practice in France). *Rheumatology* 1999; 38: 1272-4.
77. Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 233-5.
78. Chakravarty K, Phaorah PD, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 464-8.
79. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ*. 1993 Nov 20; 307 (6915): 1329-30.
80. Naredo E, Cabero F, Beneyto P, Cruz A, Mondejar B, Uson J, Palop MJ, Crespo M. A randomized comparative study of short term response to blind injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroids in patients with painful shoulder. *J Rheumatol* 2004; 31(2): 308-14.
81. d'Agostino MA, Ayril X, Baron G, Ravaud P, Breban M, Dougados M. Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid injections of symptomatic ankle, hind-, and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2005; 53(2): 284-92.
82. Koski JM. Ultrasound guided injections in rheumatology. *J Rheumatol* 2000; 27(9): 2131-8.
83. Vliet Vlieland TP: The two-year follow-up of a randomized comparison of inpatient multidisciplinary team care and routine outpatient care for active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 82-5.
84. Pagnotta A, Baron M, Korner-Bitensky N. The effect of a static wrist orthosis on hand function in individuals with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 879-85.
85. 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.
86. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vlieland TPM. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review *Rheumatology* 2011; 50 (10): 1879-1888.

87. AU Johnson MT, Waite LR, Nindl GSO. Noninvasive treatment of inflammation using electromagnetic fields: current and emerging therapeutic potential. *Biomed Sci Instrum* 2004; 40: 469.
88. de Jong Z, Vlieland TP. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 177-82.
89. Bell MJ et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of community based physical therapy in the treatment of people with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 231-7.
90. Oosterveld FGJ and Rasker JJ. Treating arthritis with locally applied heat or cold. *Semin Arth Rheum* 1994; 24: 82-90.
91. Ayling J, Marks R. Efficacy of paraffin wax baths for rheumatoid arthritic hands. *Physiotherapy* 2000; 86: 190-201.
92. Verhagen AP, de Vet HC, et al. Taking baths: the efficacy of balneotherapy in patients with arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 1997; 24: 1964-71.
93. Lyngberg KK, Ramsing BU, Nawrockie A et al. Safe and effective isokinetic knee extension training in rheumatoid arthritis. *Arch.Rheum* 1994; 37: 523-628.
94. Van den Ende CHM, Vliet Vlieland et al: Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library Issue 2, 2000*. Oxford: Update Software.
95. Hammond A. What is the role of the occupational therapist? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 491-505.
96. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obesity in Scotland: integrating prevention and weight management. Edinburgh: SIGN 1996 (SIGN Publication No. 8).
97. Munro R, Cappel CH. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 326-9.
98. Fortin P, Lew RA et al. Validation of a meta-analysis: The effects of fish oil in Rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1379-90.