



Ministarstvo zdravlja  
Republike Srbije

Republička stručna  
komisija za izradu i  
implementaciju  
vodiča u kliničkoj  
praksi

# REUMATOIDNI ARTRITIS

*Nacionalni vodič za lekare  
u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*



*Projekat izrade Vodiča za kliničku praksu*

*Finansira Evropska unija i rukovodi Evropska agencija za rekonstrukciju*

Republička stručna komisija za izradu  
i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Srpsko lekarsko društvo

# REUMATOIDNI ARTRITIS

Nacionalni vodič za lekare  
u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Novembar, 2005.



Projekat izrade Vodiča za kliničku praksu  
Finansira Evropska unija i rukovodi  
Evropska agencija za rekonstrukciju

---

## REUMATOIDNI ARTRITIS

Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Srpsko lekarsko društvo

Izdavač: Srpsko lekarsko društvo – SLD

Za izdavača: prof. dr Vojkan Stanić, predsednik SLD–a

Tehnička priprema: Crown Agents

Štampa: Valjevo print

Tiraž: 3000, I izdanje

© Copyright Srpsko lekarsko društvo

ISBN 86–85313–35–X

CIP – Katalogizacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd  
616.72–002.77 (083.1)

REUMATOIDNI ARTRITIS / (priredila Radna grupa za izradu vodiča, rukovodilac Nemanja Damjanov). – 1. izd. – Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2005 (Valjevo: Valjevo print). – VII, 33 str.; tabele; 21 cm. – (Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti / Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi)

Tiraž 3000. – Bibliografija: str. 27–31.

ISBN 86–85313–35–X

a) REUMATOIDNI ARTRITIS – Uputstva  
COBISS. SR-ID 127179532

---

## UVODNA REČ

*Medicina koja se zasniva na dokazima je ona koja koristi najbolje dokaze koji su nam na raspolaganju, u zdravstvenoj zaštiti celokupnog stanovništva ili pojedinih njegovih grupa.*

*Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je, u želji da stvori jedan moderan sistem zdravstvene zaštite u kome bi pacijenti bili lečeni na jednak i za sada najbolji dokazani način, pokrenulo pisanje vodiča sa ciljem da standardizuje dijagnostičko–terapijske procedure.*

*Tim povodom je imenovana Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi (RSK). U njenom sastavu su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (domova zdravlja, bolnica i kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.*

*Da bi definisala način svog rada ova komisija je izradila dokument – Poslovnik o radu RSK.*

*Teme vodiča su birane u skladu sa rezultatima studije „Opterećenje bolestima u Srbiji“ i iz oblasti u kojima postoje velike varijacije u lečenju, a sve u cilju smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.*

*Rukovodioci radnih grupa za izradu vodiča su eksperti za određenu oblast, poznati široj stručnoj javnosti i predloženi od strane RSK. Oni su bili u obavezi da formiraju multidisciplinarni tim.*

*Svaki vodič je u svojoj radnoj verziji bio testiran u domovima zdravlja, a zatim u završnoj formi prezentovan ispred odgovarajuće sekcije Srpskog lekarskog društva ili nacionalnog udruženja, koji su zatim dali svoje stručno mišljenje u pismenoj formi. Tek nakon ovoga RSK je bila u mogućnosti da ozvaniči Nacionalni vodič.*

*Za tehničku pomoć u realizaciji ovog projekta, Evropska unija je preko Evropske agencije za rekonstrukciju, angažovala Crown Agents.*

*Želim da se zahvalim svima koji su učestvovali u ovom procesu, na entuzijazmu i velikom trudu, i da sve korisnike ohrabrim u primeni vodiča.*

*Predsednik RSK za izradu i  
implementaciju vodiča u kliničkoj praksi*

*Beograd, novembar 2005.*

*Prof. dr Vera Popović  
Profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu*

---

## Radna grupa za izradu vodiča

### **Rukovodilac:**

Prof. dr Nemanja Damjanov  
*specijalista interne medicine – reumatolog,*  
*Institut za reumatologiju, Beograd*  
*e-mail: nemanjad@net.yu*

### **Sekretar:**

Asist. dr Goran Radunović  
*specijalista interne medicine – reumatolog,*  
*Institut za reumatologiju, Beograd*  
*e-mail: radun@drenik.net*

### **Članovi:**

Prof. dr Dušan Stefanović  
*specijalista interne medicine,*  
*Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju,*  
*Vojnomedicinska akademija, Beograd*  
*e-mail: dustefan@EUnet.yu*

Asist. dr Jovan Nedović  
*specijalista interne medicine,*  
*Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatskih i*  
*kardiovaskularnih bolesti, Niška Banja*

Dr sc. med. Slobodan Branković  
*specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, naučni saradnik*  
*Institut za reumatologiju, Beograd*

---

## KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Ovaj vodič je zasnovan na dokazima sa ciljem da pomogne lekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti.

Svaka preporuka, data u vodiču, stepenovana je rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III) u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju.

### *Nivo dokaza*

- A** Dokazi iz meta analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija)
- B** Dokazi iz najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije)
- C** Konsenzus eksperata

### *Stepen preporuke*

- I** Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna
- II** Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni
  - IIa** Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti
  - IIb** Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza
- III** Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna
- Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič



---

# SADRŽAJ

I. REUMATOIDNI ARTRITIS – OSNOVNI PODACI	1
II. DIJAGNOZA RANOG REUMATOIDNOG ARTRITISA	4
III. GLAVNA PRAVILA LEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA	5
IV. LEKOVI KOJI SE KORISTE U REUMATOIDNOM ARTRITISU	7
V. ULOGA GRUPE STRUČNJAKA IZ RAZLIČITIH OBLASTI	22
VI. FIZIJATRIJSKO LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA	22
Literatura	27





# I. REUMATOIDNI ARTRITIS – OSNOVNI PODACI

A

## Šta je reumatoidni artritis?<sup>(1-2)</sup>

Reumatoidni artritis (RA) je hronična upala zglobova, nepoznatog uzroka, promenljivog toka i trajanja, od koje boluje oko 0,5% ljudi. Češća je kod žena nego kod muškaraca. Ispoljava se bolom, otokom, ukočenošću i postepenim oštećenjem funkcije zglobova. Kod većine bolesnika, RA je teška bolest, tokom koje napreduje oštećenje zglobova, slabi ili se gubi sposobnost za rad i samozbrinjavanje. To vodi ka socijalnoj i finansijskoj zavisnosti bolesnika od drugih osoba i skraćenju životnog veka. RA je značajno opterećenje za zajednicu zbog velikih neposrednih troškova lečenja hronične bolesti i još većih posrednih troškova zbog gubitka sposobnosti bolesnika za rad i samozbrinjavanje.<sup>(3-</sup>

4)

I

**B*****Zašto je reumatoidni artritis opasna bolest?<sup>2(3-4)</sup>***

- Kod 50% bolesnika se na magnetnoj rezonanciji vide erozije već nakon 4 meseca bolesti, a kod 70–90% bolesnika su vidljive erozije na radiografijama malih zglobova dve godine od početka bolesti.
- Tokom 10 godina bolesti, kod 15–20% bolesnika se ugrade totalne endoproteze velikih zglobova.
- Tokom 10 godina bolesti, 50% bolesnika potpuno izgubi sposobnost za rad, a prosečna radna sposobnost svih bolesnika je svedena na polovinu uobičajene.
- Oko 50% bolesnika je depresivno i češće se razvode u odnosu na zdrave osobe.
- Kod bolesnika sa RA je povećana smrtnost prosečno 1,3 puta, a kod obolelih žena 1,4 puta.
- Tokom 10 godina bolesti relativni rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti je 2–3 puta veći kod obolelih od RA u odnosu na zdrave istog pola i životnog doba.
- Bolesnici sa RA prosečno kraće žive za 3–7 godina u odnosu na zdrave.

**I**

**B****Šta ukazuje na loš ishod reumatoidnog artritisa <sup>(5)</sup>**

- vanzglobne pojave (reumatoidni čvorići, upala delova oka, vaskulitis, oštećenje pluća, bubrega, srca, nervnog sistema),
- ženski pol,
- loš položaj u društvu, siromaštvo i nisko obrazovanje,
- starija životna dob u početku bolesti,
- brzo oštećenje funkcije zglobova (HAQ >1 godinu dana od početka bolesti),
- upala više zglobova istovremeno (malih i velikih, a posebno > od 12),
- rana pojava erozija na radiografijama zglobova (unutar 1–2 godine),
- visoka koncentracija reumatoidnog faktora (RF) i antitela prema cikličnom citrulinisanom polipeptidu (CCP),
- stalno povišeni pokazatelji akutne faze zapaljenja (SE, CRP ...).

**I**

## II. DIJAGNOZA RANOG REUMATOIDNOG ARTRITISA

<b>B</b>	<p><b>Značaj dijagnoze ranog reumatoidnog artritisa<sup>(6)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reumatoidni artritis je neophodno dijagnostikovati i zaustaviti aktivnost bolesti pre razvoja erozija. Erozijske se kod 50% bolesnika otkriju već posle 4 meseca trajanja bolesti, znak su značajnog oštećenja zglobova i ukazuju na mogućnost brzog i nepopravljivog gubitka funkcije zglobova.</li></ul>	<b>I</b>
<b>B</b>	<p><b>Kako otkriti rani reumatoidni artritis?<sup>(7)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dijagnoza ranog RA se postavlja na osnovu anamneze i kliničkog pregleda.</li><li>• Sumnju na RA pobuđuju sledeći klinički nalazi:<ul style="list-style-type: none"><li>– dugotrajan noćni i jutarnji bol u zglobovima i jutarnja ukočenost zglobova koja traje duže od pola sata;</li><li>– osetljivost zglobova na dodir, klinički znaci upale zglobova (otok, povišena temperatura i ograničena pokretljivost zglobova);</li><li>– simetrično zahvatanje metakarpofalangealnih (MCP), proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova i ručja;</li><li>– smanjenje tegoba u toku primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL).</li></ul></li><li>• Klinička dijagnoza upale zglobova (sinovitis) je najvažniji pojedinačni dijagnostički test.</li><li>• Laboratorijski testovi (pre svega nalaz reumatoidnog faktora – RF, u krvi) i metode slikanja (pre svega nalaz erozija) ne pomažu značajno, jer njihov nalaz samo potvrđuje dijagnozu, a ako ih nema to ne isključuje postojanje bolesti.</li><li>• Pri sumnji na RA, neophodna je konsultacija reumatologa.</li></ul>	<b>I</b>

### III. GLAVNA PRAVILA LEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA



#### *Ciljevi lečenja<sup>(9)</sup>:*

- uklanjanje simptoma i znakova bolesti (uvođenje bolesti u trajnu remisiju),
- očuvanje normalne i popravljane oštećene funkcije,
- sprečavanje i popravljane oštećenja i deformacija,
- obuka bolesnika,
- očuvanje i popravljane kvaliteta života.

**B**

#### *Uspešno lečenje = rano i dovoljno jako lečenje<sup>(9)</sup>*

- Za uspešno lečenje bolesnika sa RA najčešće je neophodna saradnja lekara opšte prakse, reumatologa, medicinskog tehničara, fizijatra, fizioterapeuta i radnog terapeuta, farmaceuta, dijetetičara i socijalnog radnika.
- Sve bolesnike sa upalom zglobova treba uputiti reumatologu radi postavljanja dijagnoze i lečenja.
- Lečenje RA treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze, a treba ga sprovesti dok je to neophodno (najčešće doživotno).
- RA se leči lekovima i drugim sredstvima i postupcima (obuka bolesnika, socijalni rad, fizijatrijsko i hirurško lečenje).
- Lekovi koji se najčešće koriste su: analgetici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), lekovi koji mogu da menjaju tok bolesti (LMTB) i biološki lekovi.

**I**

- Ako se dijagnostikuje RA, neophodno je što pre primeniti lekove koji mogu da menjaju tok bolesti.
- Obuka omogućuje bolesniku da razume prirodu sopstvene bolesti i da nauči kako da se bori sa njenim posledicama.
- Fizijatrijsko lečenje ima za cilj povećanje i održavanje obima pokreta, mišićne snage, umanjene bola i sprečavanje i lečenje deformacija.
- Radna terapija pomaže pacijentu da nauči da upotrebljava zglobove i tetive bez nepotrebnog opterećenja, da smanji opterećenje istih primenom odgovarajućih ortoza i da omogući bolesniku normalne dnevne aktivnosti prilagođavajući okolinu bolesnika korišćenjem različitih pomagala.
- Hirurško lečenje obuhvata niz operativnih postupaka, uključujući i ugradnju endoproteza.



## IV. LEKOWI KOJI SE KORISTE U REUMATOIDNOM ARTRITISU



<b>B</b>	<p><i>Analgetici</i><sup>(70)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klasični analgetici (<b>paracetamol</b>) su efikasni u otklanjanju bolova u RA.</li><li>• Analgetici se mogu koristiti kao dodatak NSAID i LMTB, radi dodatnog smanjivanja bolova, ali oni ne utiču na tok bolesti i treba ih koristiti oprezno jer mogu da oštete bubrege i jetru.</li><li>• Gastrična podnošljivost paracetamola je značajno bolja, te se preporučuje kao zamena u slučaju nepodnošljivosti NSAID.</li><li>• Preporučuje se redovna primena 1000 mg paracetamola (2 tablete od 500 mg) na 6 sati.</li></ul>	<b>I</b>
<input checked="" type="checkbox"/>		<b>III</b>
<b>A</b>	<p><i>Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID)</i><sup>(71)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• NSAID su efikasni u smanjenju bola i zapaljenja.<sup>(12)</sup></li><li>• Postoje čvrsti dokazi da su različiti NSAID podjednako efikasni.<sup>(12)</sup></li></ul>	<b>I</b>



- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su lekovi različite hemijske građe i farmakokinetike, koji smanjuju aktivnost enzima ciklooksigenaza (COX), čime smanjuju stvaranje prostaglandina, koji učestvuju u nastajanju i održavanju zapaljenja. Velike su razlike u podnošljivosti različitih NSAIL između pojedinih bolesnika.
- Preporučuje se davanje jednog NSAIL, a ne više njih istovremeno. Davanje više NSAIL istovremeno značajno povećava rizik od neželjenih pojava (pre svega oštećenja digestivnog sistema i krvavljenja), a ne povećava značajno efikasnost.
- Najčešće neželjene pojave u toku upotrebe NSAIL su gastrointestinalne (dispepsija, gastrične i duodenalne ulceracije i erozije, krvavljenja, anemija), oštećenje kardiovaskularnog sistema, bubrega (hipertenzija, hiperkalemija, slabost bubrega), a ređe, jetre, kože i drugih organa i sistema.
- Da bi se sprečile i proredile neželjene pojave u toku upotrebe NSAIL, treba koristiti najmanje efikasne doze, izbegavati primenu kod starijih ili u kombinaciji sa kortikosteroidima i antikoagulansima, i zaštititi digestivni sistem inhibitorima protonске pumpe.
- Poznata su dva oblika COX (COX1–enzim aktivan u većini organa i tkiva u toku fizioloških procesa; i COX2–enzim koji se u većini organa i tkiva aktivira samo u toku zapaljenja, ali je u nekim organima i tkivima on aktivan i u fiziološkim procesima). NSAIL koji više smanjuju aktivnost COX–2, a ne remete bitno aktivnost COX–1, ređe izazivaju neželjene pojave na gastrointestinalnom sistemu, posebno kod starijih bolesnika.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skorašnja ispitivanja su pokazala da je pri upotrebi visoko selektivnih COX–2 inhibitora (koksibi) češća pojava infarkta srca i moždanih udara, ponekad i teških osipi po koži, zbog čega se preporučuju NSAID sa umerenom COX–2 selektivnošću (meloksikam, nimesulid).</li> </ul>	
<p><b>C</b></p> <p><b>B</b></p> <p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p>	<p><b>Lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB)<sup>(13)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogu da uspore napredovanje oštećenja (radiološki vidljivih) zglobova, sačuvaju funkciju zgloba, održe radnu sposobnost bolesnika, poprave kvalitet života i smanje ukupne troškove lečenja.<sup>(14)</sup></li> <li>• Lekovi koji modifikuju bolest su <b>metotreksat, sulfasalazin, hidroklorohin, hlorohin, D–penicilamin, soli zlata, azatioprin, ciklosporin, leflunomid.</b></li> <li>• Deluju kao imunomodulatorni lekovi, različite hemijske strukture, farmakodinamskih i farmakokinetičkih osobina.</li> <li>• Efikasnost im je slična, a s obzirom na manju toksičnost izbor prve linije su metotreksat, sulfasalazin, hlorohin i hidroklorohin.<sup>(15)</sup></li> <li>• Svi ovi lekovi imaju odložen efekat, ispoljavaju dejstvo posle 2–3 meseca primene.</li> <li>• Toksičnost i/ili nepodnošljivost se ispoljavaju u 30% bolesnika posle jedne godine primene.</li> <li>• Njihova primena zato zahteva redovno praćenje, pre svega krvne slike, funkcije jetre i bubrega.<sup>(16)</sup></li> <li>• Njihovo propisivanje i praćenje efikasnosti i podnošljivosti, odnosno neželjenih dejstava, su isključivo u nadležnosti reumatologa.<sup>(16)</sup></li> </ul>	<p><b>I</b></p> <p><b>I</b></p> <p><b>I</b></p> <p><b>I</b></p>

	<p><b>Osnovna pravila primene metotreksata<sup>(17)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Među LMTB, metotreksat je lek izbora za RA.</li> <li>• Parenteralna (subkutano primenjena) doza koja je maksimalno efikasna je 20–25 mg/nedeljno. Kada se primenjuje oralnim putem, individualne varijacije apsorpcije su 20–95%, prosečno 80%.</li> <li>• Početna peroralna doza koja se preporučuje je 15 mg/nedeljno uz postepeno povećanje.</li> <li>• Obavezno je redovno kontrolisanje krvne slike i funkcije jetre.</li> <li>• Ukoliko se ne postigne remisija tokom dva meseca primene doze od 25 mg/nedeljno metotreksata treba razmisliti o istovremenom davanju više LMTB.</li> </ul>	
---	---	--

	<p><b>Istovremeno davanje više lekova koji menjaju tok bolesti<sup>(18)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rano lečenje može se sprovoditi jednim LMTB (monoterapija) ili istovremenim davanjem više ovih lekova.</li> <li>• Metotreksat, kao monoterapija, je lek izbora i pokazuje najveću efikasnost i najbolju podnošljivost. Posle 5 godina lečenja jednim lekom, oko 60% bolesnika nastavlja takvo lečenje sa dobrim efektom.</li> </ul> <p>Lečenje jednim lekom često nije dovoljno uspešno jer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ireverzibilne erozije zglobova se na radiografijama vide u 30% bolesnika posle jedne godine lečenja monoterapijom, a u 70% posle dve godine.</li> <li>• remisija se održava u samo 2% bolesnika posle tri godine monoterapije, a različit stepen invaliditeta se ispoljava u 50% bolesnika posle pet godina.</li> </ul>	
---	--	--

Izostanak efekata tj. remisije i posle primene maksimalne doze prvog leka u monoterapiji zahteva davanje dva ili tri LMTB istovremeno (na primer – metotreksat + sulfasalazin i/ili hlorohin).

- Iskustva su pokazala da je bolje u početku lečenja odmah dati istovremeno više LMTB, u odnosu na jedan LMTB, pod uslovom da udruženo davanje ne povećava toksičnost (COBRA, FIN-RACo studije). Kod nedovoljnog uspeha lečenja, predlaže se primena bioloških lekova.
- Udruženo davanje LMTB sa biološkim lekovima može se razmatrati i kao početno lečenje, posebno kod bolesnika sa pokazateljima loše prognoze (30 i 40% bolesnika).
- Kombinovana terapija smanjuje za 35% radiografske promene posle pet godina lečenja u odnosu na monoterapiju.
- Uobičajena kombinacija klasičnih LMTB je metotreksat do 25 mg/nedeljno, sulfasalazin do 3 g/d i hidrosihlorohin 250 mg/d. Alternative su ciklosporin 2–5 mg/kg TT/d i leflunomid 20 mg/d.

### ***Biološki lekovi u lečenju reumatoidnog artritisa***

Najznačajniji biološki lekovi koji se upotrebljavaju za lečenje RA su humanizovani proteinski molekuli namenjeni neutralizaciji proinflamatornih citokina, u prvom redu faktora tumorske nekroze (TNF) i u manjoj meri interleukina-1 (IL-1).

U svakodnevnoj praksi za sada se upotrebljavaju 2 leka sa anti-TNF aktivnošću:

1. **Infliximab** – predstavlja himerizovano monoklonsko antitelo koje vezuje humani TNF i na taj način ga neutrališe. Upotrebljava se u vidu intravenskih injekcija prema sledećem protokolu: odmah, nakon 2 i 6 nedelja i potom svakih 8 nedelja. Preporučena jednokratna doza infliximaba je 3 mg/kgTT. S obzirom da se na ovo monoklonsko antitelo javlja imunološki odgovor u vidu pojave neutrališućih antitela, obavezno se upotrebljava istovremeno sa metotreksatom u preporučenim dozama za lečenje RA.
2. **Etanercept** – predstavlja rekombinantni humanizovani protein namenjen kompetitivnom vezivanju za TNF receptor, koji se može davati istovremeno sa metotreksatom ili kao monoterapija. Upotrebljava se u vidu potkožnih injekcija od 25 mg 2 puta nedeljno.

Etanercept i infliximab su efikasni u lečenju RA, što se ogleda u smanjenju simptoma, kao i radiološke progresije bolesti.

U jednom jedinom randomizovanom uporednom kontrolisanom ispitivanju etanercept je pokazao sličnu efikasnost kao metotreksat u smanjivanju aktivnosti RA.

**A**

**A**

**Ila**

**Ila**

**A**

Lečenje etanerceptom i infliksimabom u kombinaciji sa metotreksatom značajno smanjuje broj erozivnih promena i radiološku progresiju bolesti u poređenju sa izolovanom primenom metotreksata.

**B**

Optimalna efikasnost infliksimaba postiže se pri primeni doze od 10 mg/kgTT, dok je preporučena doza 3 mg/kgTT. Optimalna i preporučena doza etanercepta su identične i iznose 25 mg 2 puta nedeljno.<sup>(19)</sup>

Posmarketinška ispitivanja ukazuju da su teška neželjena dejstva infliksimaba i etanercepta retka, ali se kod primene infliksimaba značajno češće javljaju tuberkuloza (dokumentovano je par stotina slučajeva širom sveta) i lupus izazvan lekovima (kod 16% lečenih pojavljuju se antiDNK antitela), dok se kod primene etanercepta mogu javiti različite citopenije.<sup>(7, 20)</sup>

Blaga neželjena dejstva lečenja uglavnom se odnose na povećanje učestalosti infekcija gornjih respiratornih puteva, pojave glavobolje, dijareje. Česte su i alergijske reakcije, naročito na mestu primene etanercepta u vidu ekvivalenta Arthusove reakcije, ili urtikarije i bronhospazma nakon primene infliksimaba.<sup>(18, 19, 20)</sup>






Učestalost karcinoma i limfoproliferativnih bolesti kod primene inhibitora TNF nije značajno veća nego kod populacije bolesnika sa RA (kod kojih postoji veća incidencija nego u opštoj populaciji).<sup>(18,19, 20)</sup>

**Ila**

<p><b>B</b></p> <p><b>B</b></p>	<p>Jedini registrovani IL-1 antagonist je <b>anakinra</b>, rekombinantni humani antagonist receptora za IL-1 (IL-1-RA). On se upotrebljava u vidu potkožnih injekcija svakodnevno u jednokratnoj dozi od 100 mg. Registrovan je za istovremenu primenu sa metotreksatom kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom koji nisu zadovoljavajuće reagovali na monoterapiju metotreksatom.<sup>(21)</sup></p> <p>U nekoliko kontrolisanih randomizovanih studija, kombinacija anakinre i metotreksata pokazala je statistički značajno bolje efekte od monoterapije metotreksatom. Rezultati se zasnivaju na šestomesečnom praćenju, dok za sada nema objavljenih dugoročnih kontrolisanih ispitivanja.</p> <p>Do sada nije bilo direktnih poređenja anakinre sa anti-TNF molekulima u lečenju RA, ali nekoliko indirektnih analiza ukazuje da je anakinra možda manje efikasna, što je zasnovano na zapažanju procentualno manjeg smanjenja aktivnosti RA. Zbog toga je moguće mesto ovog biološkog leka rezervisano za bolesnike koji nisu povoljno reagovali na anti-TNF agense, iako za ovo tvrđenje za sada ne postoje nikakvi dokazi.<sup>(21)</sup></p>	<p><b>Ila</b></p>
<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><b>Osnovna pravila propisivanja bioloških lekova bolesnicima sa reumatoidnim artritismom</b></p> <p>Upotreba etanercepta i infliksimaba (poslednjeg samo u kombinaciji sa metotreksatom) preporučuje se kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom kod kojih je bolest i dalje klinički aktivna i pored primene najmanje 15 mg metotreksata jedanput nedeljno i pokušaja lečenja sa još 2 LMTB tokom najmanje 3 meseca.</p>	

<p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><i>Biološke lekove može propisati jedino internista reumatolog sa odgovarajućim iskustvom u njihovoj primeni.</i></p> <p>Istovremena primena različitih bioloških lekova za sada se ne preporučuje, jer ne postoje dokazi o njenoj opravdanosti.</p> <p>Terapija održavanja kod bolesnika sa povoljnim efektom treba da se obavlja sa najmanjom dozom dovoljnom za kontrolu simptoma i progresije bolesti. Nema dokaza da je opravdano lečenje duže od 4 godine.</p> <p>Lečenje reumatoidnog artritisa IL-1 antagonistima za sada nije opravdano, osim u cilju kliničkog ispitivanja i kod bolesnika sa nepovoljnim odgovorom na terapiju inhibitorima TNF.</p>	
<p><b>A</b></p> <p><b>B</b></p>	<p><i>Sistemske kortikosteroidi – oralni i parenteralni</i></p> <p><b>Antizapaljensko dejstvo</b></p> <p>Klinički značajan antizapaljenski efekat kortikosteroida održava se manje od 9 meseci kada se primeni stalna jutarnja doza od prosečno 7,5 mg <b>prednizolona</b><sup>(22)</sup> ili se počne lečenje većim dozama,<sup>(2)</sup> koje se postepeno smanjuju u kombinaciji sa LMTB i/ili NSAIL.</p> <p>Terapija sistemskim kortikosteroidima može pomoći da se premosti vreme potrebno da LMTB počnu da deluju. Na taj način dolazi do poboljšanja simptoma i smanjenja aktivnosti reumatoidnog artritisa, ali nakon prekida terapije kod nekih bolesnika može se očekivati naglo pogoršanje, odnosno razbuktavanje bolesti.<sup>(23)</sup></p>	<p><b>II</b></p> <p><b>IIb</b></p>



	<p>Male doze kortikosteroida (manje od 10 mg prednizolona na dan) nisu pokazale dejstvo na smanjenje brzine sedimentacije eritrocita (SE) i smanjenje koncentracije proteina akutne faze.<sup>(1)</sup> Srednje (oko 0,5 mg/kgTT) i visoke doze (1 mg/kgTT i veće) kortikosteroida izazivaju brz pad SE i koncentracije proteina akutne faze.<sup>(24)</sup></p>	
	<p><b>Poboljšanje funkcije sistema za kretanje</b></p> <p>Nakon započinjanja lečenja, posebno većim dozama kortikosteroida koje se postepeno smanjuju, zapaža se poboljšanje funkcionalnog stanja sistema za kretanje,<sup>(25)</sup> evidentno u poboljšanju rezultata HAQ upitnika. Međutim, kada se primene male doze, ili se veće postepeno smanjuju, ovaj efekat se u potpunosti gubi nakon prosečno 12–15 meseci.<sup>(22)</sup></p>	
	<p><b>Smanjenje destruktivnih promena na radiografijama</b></p> <p>Bolesnici koji su tokom 2 godine uzimali male doze kortikosteroida na radiografijama šaka imali su prosečno 23% manje novih erozivnih promena na kostnim okrajcima zahvaćenih zglobova, u odnosu na nelečene bolesnike.<sup>(22)</sup> Terapija visokim dozama kortikosteroida sa postepenim snižavanjem doze u kombinaciji sa LMTB smanjuje erozivne promene na radiografijama, ali nažalost nema uticaj na oštećenje zglobne hrskavice, tj. sužavanje zglobnih prostora.<sup>(23)</sup></p> <p>Nakon ukidanja steroidne terapije nove erozivne promene javljaju se podjednako često kod bolesnika koji su uzimali i koji nisu uzimali kortikosteroide.<sup>(26)</sup></p>	

## Kumulativna toksičnost

**B**

Prema rezultatima ispitivanja neželjenih događaja tokom dugotrajne upotrebe prosečno 5 mg Pronisona na dan, zapaža se značajno smanjenje mineralne koštane gustine i povećani rizik za pojavu osteoporotičnih preloma, koji nakon 4 godine terapije raste do 2:1 u odnosu na bolesnike koji nisu lečeni kortikosteroidima.<sup>(27)</sup>

**III**

**B**

Nekoliko kontrolisanih ispitivanja pokazalo je da bolesnici lečeni kortikosteroidima značajno češće imaju arterijsku hipertenziju, gojaznost, dijabetes melitus, kataraktu, virusne i bakterijske infekcije, krvarenja u gastrointestinalnom traktu, osteonekroze okrajaka kostiju i hirzutizam.<sup>(28, 29)</sup> U nekim epidemiološkim studijama zapaženo je i povećanje ukupnog mortaliteta, ali ovo može biti posledica činjenice da se kortikosteroidima obično leče teži oblici bolesti.<sup>(29)</sup>

**III**

**B**

Prosečna doza i ukupna kumulativna doza kortikosteroida su glavni činioci koji potpuno nezavisno jedan od drugog utiču na učestalost neželjenih dejstava.<sup>(30)</sup>

**III**

**C**

Najveći broj lekara kortikosteroidnu terapiju ukida postepeno, nešto brže kod uzimanja većih doza, ali kada se dođe do doza manjih od 15 mg prednizolona na dan, savetuje se postepeno smanjivanje, za oko 1 mg mesečno, u cilju izbegavanja pogoršanja simptoma bolesti.<sup>(29)</sup>

**IIb**

<p><b>B</b></p>	<p><b>Propisivanje sistemskih kortikosteroida bolesnicima sa reumatoidnim artritismom</b></p> <p>Glavni princip lečenja treba da se zasniva na ravnoteži između činjenica da nakon primene kortikosteroida dolazi do prolaznog smanjenja jačine zapaljenja, popravljanja funkcije sistema za kretanje i preventivnog dejstva na radiološku progresiju bolesti sa jedne strane i dokaza da dugotrajna terapija i manjim dozama kortikosteroida vodi ka značajnim neželjenim pojavama sa druge strane.<sup>(29)</sup> Zbog toga je uvek neophodno razmotriti individualne faktore rizika za neželjena dejstva kortikosteroida.<sup>(28)</sup></p>	<p><b>IIb</b></p>
<p><b>B</b></p> <p><b>C</b></p>	<p><b>Osnovna pravila propisivanja sistemskih kortikosteroida bolesnicima sa reumatoidnim artritismom</b></p> <p>Oralni kortikosteroidi se ne preporučuju za svakodnevnu upotrebu kod bolesnika sa RA, pošto njihovi klinički efekti ne traju dugo, a sa dugotrajnom upotrebom raste rizik za pojavu značajnih neželjenih dejstava.</p> <p>Upotrebu sistemskih kortikosteroida treba ograničiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na bolesnike kod kojih je terapija NSAIL kontraindikovana ili nosi povećani rizik od neželjenih pojava</li> <li>• na početak lečenja RA do postizanja dejstva LMTB</li> <li>• na stanja kada su NSAIL nedovoljno efikasni u kontroli zapaljenja (istovremeno sa NSAIL)</li> </ul>	<p><b>III</b></p> <p><b>IIb</b></p>



Pre započinjanja lečenja neophodno je bolesniku saopštiti rizike uzimanja kortikosteroida.



Intramuskularna terapija omogućava bolju kontrolu ukupne kumulativne doze i trajanja lečenja.



Kortikosteroidi se moraju postepeno ukidati u cilju izbegavanja naglog pogoršanja bolesti.



Neophodno je koristiti najmanje potrebne doze, za najkraće moguće vreme.



Bolesnike treba pažljivo pratiti u cilju ranog otkrivanja neželjenih efekata kortikosteroida, posebno arterijske hipertenzije, dijabetes melitusa, katarakte ili infekcije. Bolesnici koji nisu preležali varičelu, treba da budu upozoreni na povećani rizik obolevanja nakon kontakta sa zaraženima.



Potrebno je obezbediti profilaksu osteoporoze ili njeno pravovremeno lečenje.

## Osnovni podaci o lokalnom davanju kortikosteroida

Intra-artikularne injekcije kortikosteroida omogućavaju:



- lečenje zapaljenja jednog ili nekoliko zglobova, uz smanjenje sistemskih efekata,
- smanjivanje intenziteta zapaljenja pre započinjanja dejstva LMTB,
- lečenje zaostalog zapaljenja u jednom ili nekoliko zglobova nakon uspešne terapije LMTB,
- lečenje mono/oligoartritisa kada je lečenje LMTB kontraindikovano ili je došlo do nepodnošenja.



Nema randomizovanih kontrolisanih ispitivanja koja potvrđuju pozitivne efekte lečenja lokalnim injekcijama kortikosteroida, kao što su poboljšanje funkcije sistema za kretanje ili smanjenje radiološke progresije bolesti.



Rezultati velikih kohortnih ispitivanja ukazuju da su komplikacije ovakvog lečenja retke, a posebno septičke upale zglobova.<sup>(31)</sup>



Preporučuje se istovremena aspiracija sinovijske tečnosti jer ova intervencija smanjuje verovatnoću ponovne pojave simptoma lokalnog zapaljenja.<sup>(32)</sup>



<p><b>B</b></p> <p><b>B</b></p>	<p>Jednodnevno mirovanje nakon intra–artikularne injekcije kortikosteroida poboljšava rezultate lečenja, posebno delujući na bolove i poboljšanje funkcije zgloba.<sup>(33)</sup></p> <p>Oko polovine navodno intra–artikularnih injekcija nažalost završi van zgloba,<sup>(34)</sup> čime se smanjuje njihova efikasnost i povećava neželjeno sistemsko dejstvo. Ukoliko se primeni ultrazvučna kontrola položaja igle, skoro uvek je moguće dati lek na željeno mesto.<sup>(35)</sup></p>	<p>II</p> <p>II</p>
<p><input checked="" type="checkbox"/></p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p> <p><b>C</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><b>Principi davanja intra–artikularnih injekcija kortikosteroida</b></p> <p>Intra–artikularne injekcije kortikosteroida koriste se sa ciljem brzog, ali nekada i produženog antizapaljenskog dejstva na jedan odabrani zglob.</p> <p>Intra–artikularne injekcije kortikosteroida u jedan zglob nikada ne treba davati više od 3 puta godišnje.</p> <p>Efikasnost lečenja intra–artikularnim kortikosteroidima se povećava ukoliko se procedura vodi uz pomoć ultrazvučne kontrole.<sup>(36,37)</sup></p> <p>Kada se daju intra–artikularne injekcije treba:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koristiti sterilnu tehniku,</li> <li>• savetovati bolesnike da odmah traže pomoć lekara u slučaju da ne dođe do poboljšanja simptoma,</li> <li>• uvek razmišljati o septičkom artritisu u diferencijalnoj dijagnozi sa mono ili oligoartikulnim pogoršanjem RA.</li> </ul>	

## V. ULOGA GRUPE STRUČNJAKA IZ RAZLIČITIH OBLASTI

<b>B</b>	<i>Multidisciplinarni pristup lečenju reumatoidnog artritisa</i> Pokazano je da je multidisciplinarni pristup vrlo efikasan u lečenju bolesnika sa RA. <sup>(38)</sup>	<b>I</b>
<b>B</b>	U grupi STRUČNJAKA iz različitih oblasti, u lečenju RA učestvuju: lekar opšte medicine, reumatolog, fizijatar, medicinska sestra, fizioterapeut, radni terapeut, dijetetičar, farmaceut i socijalni radnik.	<b>I</b>

## VI. FIZIJATRIJSKO LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA

<b>C</b>	<i>Osnovna pravila fizijatrijskog lečenja reumatoidnog artritisa</i>  Fizikalna terapija zauzima značajno mesto u kompleksnom lečenju bolesnika sa RA.  Pošto se radi o hroničnoj bolesti, fizikalno lečenje i rehabilitacija traju celog života.  Posebno je značajna motivisanost bolesnika da redovno obavljaju terapijski program.  Obuka bolesnika sa RA može imati umerene kratkotrajne efekte na opštu sposobnost i male kratkotrajne efekte na nesposobnost i psihološki status.	<b>IIa</b>
----------	--	------------

### ***Odmor i pozicioniranje zglobova***

Odmor u toku dana posebno je potreban bolesnicima sa akutnim artritismom u cilju smanjenja bola i smirenja zapaljenja.

Dugotrajno potpuno mirovanje nema opravdanje kod bolesnika sa hroničnim artritismom jer nepovoljno deluje na muskuloskeletni, kardiovaskularni, i nervni sistem.

Mišići pri potpunom mirovanju mogu izgubiti u snazi 3% dnevno.

Jedan sat ležanja u toku dana smanjuje zamor mišića izazvan inflamacijom zglobova.

Zahvaćeni zglobovi se često drže u položaju fleksije zbog smanjenja pritiska u zglobu, ali je ovaj položaj funkcijski nekorektan. Kao rezultat držanja zgloba u nepovoljnom položaju mogu se javiti kontrakture otporne na bilo kakvo lečenje.

Lokalni odmor pojedinih zglobova postiže se održavanjem pravilnog položaja zglobova adekvatnim pozicioniranjem zglobova u funkcijskom položaju, često uz pomoć longeta.

Najvažnije je održati dobru poziciju ručja – u dorzifleksiji od 15° do 20°, punu ekstenziju kukova i kolena, kao i upravan položaj stopala u odnosu na potkolenicu. U tu svrhu mogu se primenjivati longete koje imaju tri osnovne uloge:

1. da obezbede mirovanje zgloba,
2. da spreče kontrakture i deformitete, i
3. da obezbede dodatnu stabilnost zgloba.

Postoje dokazi da longete značajno smanjuju bol i da radne longete smanjuju bol prilikom aktivnosti,<sup>(39)</sup> ali ne poboljšavaju funkciju i snagu stiska šake.<sup>(40)</sup>

C

I



### *Fizički agensi u lečenju reumatoidnog artritisa*

U lečenju bolesnika sa RA, koriste se mnogi fizički agensi: klimatski faktori, helioterapija, peloid, termomineralne vode, razni vidovi toplote, zvuk, elektricitet, magnetizam i mehanička energija koja se primenjuje u vidu kineziterapije, masaže i terapije radom.<sup>(41,42,43,44)</sup>

Najprihvaćeniji fizički agens u lečenju bolesnika sa RA je toplota.<sup>(45,46)</sup> Krioterapija se primenjuje u akutnoj fazi bolesti kao kriomasaža ili hladna pakovanja zbog analgetskog i antiinflamacijskog dejstva a u smirenoj fazi hroničnog artritisa, svi modaliteti toplote (parafin, parafango, kratkotalasna diatermija, vlažna toplota i tople kupke i topla pakovanja).

Parafin se najčešće upotrebljava za smanjenje bola, poboljšanje cirkulacije, relaksaciju i kao priprema za obavljanje kineziterapije.

Posle 3–4 nedelje primene parafina uz vežbe, značajno se smanjuje bol i otok odmah posle aplikacije i poboljšava funkcija šake.

Mada se parafin često primenjuje i bolesnici ga rado koriste, nema dokaza da termoterapija ima efekte na objektivne mere aktivnosti bolesti.

Primena ultrazvuka u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritisom, zbog vibracija i povećanja temperature u tretiranom području, pokazala se efikasnom za povećanje snage stiska šake.

Hidroterapija je jedan od najstarijih fizičkih modaliteta primenjivanih u lečenju bolesnika sa artritisom. Skorašnja sistematska istraživanja efekata balneoterapije<sup>(47)</sup> nisu mogla da donesu definitivnan zaključak o efikasnosti zbog loše metodologije istraživanja. Potrebna su dalja istraživanja da ispitaju efikasnost ovoga vida terapije.

C

IIa

C

I

C

I

C

I

IIb

**C**

Elektroterapija u cilju analgezije ima ograničenu ulogu.

Mada se često koriste i smatra se da imaju povoljno dejstvo, TENS, interferentne struje i primena lasera pokazuju konfliktne ili nedovoljno dobre rezultate da bi se preporučivali u rutinskoj praksi, dok je za efekte ostalih elektroprocedura potrebno dalje ispitivanje.

Primena akupunkture i elektroakupunkture verovatno nije efikasna u lečenju reumatoidnog artritisa.

### ***Vežbe u lečenju reumatoidnog artritisa***

Uloga kineziterapije je od najvećeg značaja.<sup>(48)</sup>

Izometričke vežbe submaksimalne kontrakcije daju se kod inflamiranih i nestabilnih zglobova. Izotoničke kontrakcije primenjuju se kod smirene faze zapaljenja, a vežbe sa otporom za obnovu mišićne snage i mase.

Za zglobove bez artritisa broj ponavljanja vežbi i veličina otpora se povećavaju.

**Dinamičke vežbe imaju pozitivan efekat na povećanje aerobnog kapaciteta i mišićnu snagu.**

Preporučuju se individualne opšte vežbe malog intenziteta.

Grupne vežbe malog intenziteta značajno su bolje od intenzivnih vežbi koje se obavljaju u grupi.

Povećanje fizičke aktivnosti, sistematskim treningom, povećava izdržljivost, mišićnu snagu i pokretljivost zglobova kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Nisu primećena neželjena dejstva vežbanja na pojavu bola i aktivnost bolesti.<sup>(49)</sup>

**IIb****C****C****A****I****I****I**

A	<p>Obavljanje fizičke aktivnosti u odnosu na mirovanje bolesnika pokazalo je u velikim randomizovanim studijama značajno bolje rezultate na snagu stiska šake, kao i na bol, otok zglobova, obim pokreta i vreme hoda.</p>	I
C		I
C	<p>Pacijente treba podržavati da redovno primenjuju dinamičke vežbe.</p> <p>Značajno mesto zauzima terapija radom, naročito u akutnoj fazi artritisa ili egzacerbaciji, kada je potrebno ohrabrenje i motivisanost bolesnika da obavlja prepisanu terapiju. Pravljenje pomagala za aktivnosti svakodnevnog života, obuka u njihovom korišćenju kao i profesionalna rehabilitacija, delokrug su rada radnog terapeuta.</p>	IIb
C	<p>Saveti radnog terapeuta i okupaciona terapija veoma su značajni za bolesnike sa ograničenom funkcijom.</p>	
	<p><i>Uloga dijetetičara i nutricioniste u lečenju reumatoidnog artritisa</i></p> <p>Saveti dijetetičara i nutricionista su važni u lečenju bolesnika sa artritismom. Smanjenje telesne težine kod gojaznih osoba je bitno kada su zahvaćeni zglobovi koji nose teret (kukovi, kolena). Lečenje je preporučeno u vodiču za gojaznost.<sup>(50)</sup></p> <p>Kod nekih bolesnika je potrebno povećati telesnu masu, jer kaheksija može da se javi kod bolesnika sa visoko evolutivnim artritismom. Nekoliko studija su pokazale da osobe sa malim indeksom telesne mase imaju lošiji funkcijski status.<sup>(51)</sup></p>	
A	<p>Metaanalize ispitivanja ishrane sa dodatkom ribljeg ulja bolesnicima sa RA, zaključuju da postoji značajno smanjenje broja osetljivih zglobova i trajanje jutarnje ukočenosti posle 3 meseca lečenja. Nisu zapaženi efekti na aktivnost bolesti ili progresiju RA.<sup>(52)</sup></p>	I

---

## LITERATURA

1. Wolfe F, Zvillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 opatients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1072–82.
2. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affects patients and their lives? Results of years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatol* 2000; 39: 603–11.
3. Pincus T. Early arthritis. Introduction. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 31)
4. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000; 39: 28–33.
5. Landewe RBM. *Arthritis Rheum* 2002; 40: 347–50.
6. Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Graudal HK. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1470–80.
7. O'Del JR. *Arthritis Rheum* 2002; 40: 203–5.
8. St Clair EW et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3432–43.
9. Lard LR et al. *Am J Med* 2001; 111: 446–51.
10. Wienecke T, Gotzsche PC. *The Cochrane Library*, John Wiley & Sons. Chichester, UK, 2005.
11. Chan FKL et al. *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](http://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](http://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. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Burls A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of new drug treatments for rheumatoid arthritis: etanercept and infliximab. West Midlands Development and Evaluation Service, University of Birmingham. 2001 Sep. 139 p. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
  20. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance No 36. 2005 Mar; 1–22. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
  21. National Institute for Clinical Excellence. Anakinra for rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance No 72. In press. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
  22. 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.
  23. 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.
  24. Laan RF, Jansen TL, van Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 6–12.

- 
25. Million R, Kellgren JH, Poole P, Jayson MI. Long-term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984; 1: 812–6.
  26. 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.
  27. Committee on Safety in Medicines and the Medicines Control Agency. Current problems in pharmacovigilance. London: The Committee; 2000. v. 26, p. 13.
  28. Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid arthritis. *Clin Evid* 2003; 10: 1454–76.
  29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guideline Development Group. Management of Early Rheumatoid Arthritis. *SIGN* 2000: 1–42. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
  30. 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.
  31. 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.
  32. Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 233–5.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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 Feb;31(2):308–14.
36. d'Agostino MA, Ayral 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 Apr 15;53(2):284–92.
37. Koski JM. Ultrasound guided injections in rheumatology. *J Rheumatol.* 2000 Sep;27(9):2131–8.
38. Vliet Vlieland TP: The two-year follow-up of a randomized comparison of in patient multidisciplinary team care and routine out patient care for active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 82–5.
39. 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.
40. Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE: Immediate and short-term effects of three commercial wrist extensor orthoses on grip strength and function in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 42–50
41. Chan KF and Lim PAC. Rehabilitation in rheumatic diseases. In: Howe HS, Feng PH. *Textbook of clinical Rheumatology.* 1997: National Arthritis Foundation, Singapore: 443–455.
42. Swezey RL. Rehabilitation in arthritis and allied conditions. In: Kruzen. *Handbook of physical medicine and rehabilitation.* 1990: Saunders, Philadelphia: 673–706.
43. Walker JM, Helewa A. *Physical therapy in Arthritis.* 1996: W.B.Saunders company, Philadelphia.
44. 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.
45. Oosterveld FGJ and Rasker JJ. Treating arthritis with locally applied heat or cold. *Semin Arth Rheum* 1994; 24: 82–90.

- 
46. Ayling J, Marks R. Efficacy of paraffin wax baths for rheumatoid arthritic hands. *Physiotherapy* 2000; 86: 190–201.
  47. 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.
  48. Lyngberg KK, Ramsing BU, Nawrockie A et al. Safe and effective isokinetic knee extension training in rheumatoid arthritis. *Arch.Rheum* 1994; 37: 523–628.
  49. 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.
  50. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Obesity in Scotland: integrating prevention and weight management*. Edinburgh: SIGN 1996 (SIGN Publication No. 8).
  51. 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.
  52. 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.



---

