

# REUMATOIDNI ARTRITIS

**SADRŽAJ**

<b>DEFINICIJA</b>	2
<b>ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA</b>	2
<b>KLASIFIKACIJA</b>	3
<b>FAKTORI RIZIKA</b>	3
<b>DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA</b>	4
<b>KLINIČKA SLIKA</b>	5
DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI AMERIČKOG UDRUŽENJA REUMATOLOGA ZA KLASIČNI ILI TIPIČNI REUMATOIDNI ARTRITIS:	5
DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI AMERIČKOG UDRUŽENJA REUMATOLOGA ZA REMISIJU REUMATOIDNOG ARTRITISA:	6
<b>FIZIKALNI PREGLED</b>	7
<b>PRETRAGE</b>	8
<b>LIJEČENJE</b>	10
<b>PRAĆENJE PACIJENTA</b>	14
<b>INDIKACIJE ZA UPUĆIVANJE SPECIJALISTI</b>	14
<b>KLINIČKE PREPORUKE</b>	14
<b>PREVENCIJA</b>	16
<b>DOBRO JE ZNATI</b>	16
<b>PREPORUKE ZA PACIJENTE</b>	17
<b>PRILOZI:</b>	19
DMARD ZA TRETMAN REUMATOIDNOG ARTRITISA	19
<b>KLASIFIKACIJA PREPORUKA</b>	20
<b>LITERATURA</b>	21

# REUMATOIDNI ARTRITIS

M05

Arthritis reumatoides

Reumatoidni artritis

**CILJ ovog vodiča je da se uspostave jedinstveni kriterijumi za rano prepoznavanje, praćenje toka bolesti, progresije bolesti i uspjeha tretmana reumatoidnog artritisa.**

Namijenjen je ljekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

## DEFINICIJA

Reumatoidni artritis je sistemska bolest vezivnog tkiva u kojoj se, kod većine bolesnika, kliničke manifestacije ispoljavaju uglavnom ili skoro isključivo na perifernim zglobovima. Reumatoidni artritis karakteriše simetrični poliartritis, najčešće malih zglobova šaka i stopala. Kao posljedica perzistirajućeg sinovitisa postepeno nastaje destrukcija hrskavice i kosti, a kao posljedica deformacije zglobova, u terminalnoj fazi nastaje fibrozna ili rjeđe koštana ankiloza.

## ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

- Etiologija reumatoidnog artritisa nije u potpunosti razjašnjena. Pretpostavlja se da reumatoidni artritis nastaje kao manifestacija odgovora na neki infektivni agens kod genetski osjetljivog domaćina. Najčešći mogući infektivni agensi su: Mycoplasma, Epstein-Barrov virus (EBV), citomegalovirus, parvovirus i virus rubele.
- Brojne studije dokazale su uticaj genetske predispozicije na nastanak bolesti. Procjenjuje se da se kod rođaka prvog koljena oboljelih od bolesti koja se ispoljava antitijelima i reumatoidnim faktorom očekuje težak oblik reumatoidnog artritisa i to četiri puta češće. Kod oko 10% pacijenata sa reumatoidnim artritisom oboljevaju rođaci u prvom koljenu. Reumatoidni artritis je četiri puta češći kod monozigotnih blizanaca nego kod dizigotnih.
- Oštećenja na zglobovima kod reumatoidnog artritisa počinju proliferacijom sinovijalnih makrofaga i fibroblasta nakon uticaja trigera (autoimunih ili infektivnih). Limfociti infiltriraju perivaskularnu regiju i dovode do proliferacije endotelih ćelija. Krvni sudovi u zahvaćenim zglobovima često su okludirani malim čepovima inflamiranih ćelija.

Tokom vremena, inflamirane sinovijalne ovojnice počinju da iregularno rastu i formiraju invazivno tkivo, koje razara hrskavicu i kosti. Dolazi do oslobađanja multiplih citokina, interleukina, proteinaze i faktora rasta koji uzrokuju postepenu destrukciju zglobova i razvoj sistemskih komplikacija.

- Zbog učestalosti, ali i zdravstvenih, ekonomskih i socijalnih posljedica, reumatoidni artritis zauzima vodeće mjesto u grupi sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Bolest se češće javlja kod osoba ženskog pola, a odnos obolijevanja žene-muškarci je 3:1. Najčešće obolijevaju pacijenti životnog doba između 35 i 55 godina.
- Očekivana prosječna dužina života kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom je skraćena za 3 do 7 godina.

## KLASIFIKACIJA

Reumatoidni artritis se može klasifikovati na dva tipa:

- **Rani reumatoidni artritis:** simptomi traju manje od 3 mjeseca,
- **Reumatoidni artritis sa uspostavljenom dijagnozom:** postoje simptomi inflamacije i/ili oštećenja zglobova.

## FAKTORI RIZIKA

- Ženski pol, pozitivna porodična anamneza, starija životna dob, ekspozicija silikatima i pušenje, direktno se povezuju sa povećanim rizikom od razvoja reumatoidnog artritisa. Konzumacija više od tri šolje kafe dnevno takođe može imati uticaj na razvoj bolesti.
- Visok unos vitamina D, konzumacija čajeva i kontraceptivnih tableta povezuje se sa smanjenjem rizika od obolijevanja od reumatoidnog artritisa.
- Tri od četiri žene sa reumatoidnim artritisom imaju smanjenje simptoma bolesti tokom trudnoće, ali se bolest pogoršava nakon porođaja.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Neophodno je diferencijalno-dijagnostički odvojiti reumatoidni artritis od:

- Gihta,
- Psorijatičnog artritisa,
- Sistemskog lupus eritematodesa (SLE),
- Reaktivnog artritisa,
- Spondiloartropatije,
- Infektivnih bolesti.

Rjeđe bolesti koje mogu biti diferencijalno-dijagnostički problem su: psorijaza, osipi kože, mukozni ulkus, fotoosjetljivost, Raynaud-sindrom, inflamatorne bolesti crijeva, inflamacije oka, infektivna dijareja, nefritis ili izolovana upala distalnih interfalangealnih zglobova.

**U svakodnevnoj praksi porodičnog ljekara najvažnije je izdiferencirati reumatoidni artritis od osteoartritisa.**

### KLINIČKE KARAKTERISTIKE PO KOJIMA SE REUMATOIDNI ARTRITIS RAZLIKUJE OD OSTEOARTRITISA:

Kliničke karakteristike	Reumatoidni artritis	Osteoartritis
<b>Pacijentova dob</b>	U svim životnim dobima	Preko 45 godina
<b>Pol</b>	Češći kod žena	Nema razlike
<b>Jutarnja ukočenost</b>	Više od jednog sata	Manje od jednog sata
<b>Zahvaćenost zglobova:</b>		
-distalni interfalangealni zglobovi	Rijetko	Veoma često
-proksimalni interfalangealni zglobovi	Veoma često	Često
-metakarpali zglobovi	Veoma često	Nije prisutno
-ručni zglob	Veoma često	Nije prisutno
<b>Oticanje mekih tkiva</b>	Veoma često	Rijetko
<b>Interosealni gubitak mase</b>	Veoma često	Rijetko

Kliničke karakteristike	Reumatoidni artritis	Osteoartritis
"Labuđi vrat" zglobova	Često	Rijetko
Ulnarna devijacija	Često	Nije prisutno

## KLINIČKA SLIKA

Bolest počinje prodromalnim simptomima u vidu malaksalosti, gubitka apetita, opšte slabosti, artralgijsa sa osjećajem ukočenosti zglobova. Poliartitis počinje postepeno i najprije zahvata metakarpofalangealne i proksimalne interfalangealne zglobove. Simetrično zahvaćeni zglobovi su bolni, osjetljivi, otečeni, karakterističnog vretenastog oblika. Pri fizikalnom pregledu može se naći splenomegalija, limfadenopatija, leukocitopenija (Feltyev sindrom). Vaskulitis se često javlja i može biti inflamatorni i nezapaljenski. U težim oblicima vaskulitisa mogu biti zahvaćeni srce, organi za varenje i centralni nervni sistem.

### DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI AMERIČKOG UDRUŽENJA REUMATOLOGA ZA KLASIČNI ILI TIPIČNI REUMATOIDNI ARTRITIS:

1. Jutarnja zakočenost prisutna oko zglobova najmanje 1 sat,
2. Artritis 3 ili više zglobova, najmanje 3 zglobova imaju otok mekog tkiva ili tečnost koje je konstatovao ljekar,
3. Artritis zglobova šake sa najmanje jednim otečenim zglobovom ručja, metakarpofalangealnim (MCP) ili proksimalnim interfalangealnim (PIP) zglobovom,
4. Simetrični artritis sa istovremenim zahvatanjem istih zglobnih područja. Obostrano zahvatanje PIP, MCP i MTP je prihvatljivo bez apsolutne simetrije,
5. Prisustvo supkutanih nodula preko koštanih prominencija ili na ekstenzornim površinama ili na jukstaartikularnim područjima,
6. Pozitivni reuma faktori (kod oko 5% zdravih osoba su lažno pozitivni),
7. RTG promjene tipične za reumatoidni artritis na AP snimkama šaka i ručja, koje uključuju eroziju ili dekalifikaciju.

- Pacijent se može klasifikovati da ima reumatoidni artritis *ako je prisutno 4 od 7 kriterijuma.*
- *Kriterijumi od 1 do 4 moraju postojati najmanje 6 nedjelja*, a ljekar mora opservirati kriterijume od 2 do 5.
- Ovi kriterijumi su smjernice za dijagnozu, ali ne mogu apsolutno potvrditi, niti isključiti dijagnozu.
- Kod pojedinih pacijenata često postoje opšti simptomi.

### **DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI AMERIČKOG UDRUŽENJA REUMATOLOGA ZA REMISIJU REUMATOIDNOG ARTRITISA:**

1. Trajanje jutarnje zakočenosti manje od 15 minuta,
2. Nema umora,
3. Nema bola,
4. Nema osjetljivosti zglobova ili bola kod pokreta,
5. Nema mekotkivnih otoka na zglobovima ili oko tetiva,
6. SE manja od 30 mm/h kod žena ili manja od 20 mm/h kod muškaraca.

*Smatra se da postoji remisija ako najmanje 5 navedenih stanja traje tokom 2 uzastopna mjeseca.*

### **VANZGLOBNE MANIFESTACIJE REUMATOIDNOG ARTRITISA:**

- Reumatoidni čvorići se javljaju kod 20-30% osoba sa reumatoidnim artritisom, najčešće na ekstenzornim površinama, ili bilo gdje, uključujući pleuru i meninge,
- Reumatoidni vaskulitis može napasti bilo koji organski sistem,
- Pleuropulmonalne manifestacije: oboljenja pleure, intersticijska fibroza, pleuropulmonalni čvorići, pneumonitis i arteritis,
- Asimptomatski perikarditis nalazi se kod oko 50% pacijenata,
- Neuropatije,
- Episkleritis, skleritis,
- Osteoporoza,
- Feltejev sindrom obuhvata: hronični reumatoidni artritis, splenomegaliju, neutropeniju i ponekad anemiju i trombocitopeniju.

## FIZIKALNI PREGLED

Fizikalnim pregledom oboljelih od reumatoidnog artritisa može se naći:

- Otok i osjetljivost zahvaćenih zglobova.
- Ograničenje pokreta.
- Bol u zahvaćenim zglobovima.
- Artritis je simetričan.
- Najčešće su zahvaćeni proksimalni interfalangealni i matakarpofalangealni zglobovi.
- Toplota se češće nalazi kada su zahvaćeni veliki zglobovi (npr. koljena),
- Povišena temperatura u akutnoj fazi,
- Deformiteti zahvaćenih zglobova:
  1. Radijalna devijacija ručja sa ulnarnom devijacijom prstiju, često sa palmarnom subluksacijom proksimalnih falangi ("Z" - deformacija),
  2. Hiperekstenzija proksimalnih interfalangealnih sa kompenzatornom fleksijom distalnih interfalangealnih zglobova ("deformacija labuđi vrat"),
  3. Fleksiona kontraktura proksimalnih interfalangealnih zglobova i ekstenzija distalnih interfalangealnih zglobova (deformacija u obliku rupice za dugme),
  4. Hiperekstenzija prvog interfalangealnog zgloba i fleksija u prvom metakarpofalangealnom zglobu sa posljedičnim gubitkom pokretljivosti palca i hvatanja.
- Reumatoidni čvorići se javljaju kod 20-30% osoba sa reumatoidnom artritism. Obično se nalaze na strukturama van zglobova, na ekstenzornoj površini ili drugim mjestima izloženim mehaničkim pritiscima, ali mogu nastati bilo gdje, uključujući pleuru i meninge,
- Atrofija mišića blizu zahvaćenih zglobova.



## PRETRAGE

Reumatoidni artritis je klinička dijagnoza. Generalno, pretrage su korisne za praćenje pacijenata.

### LABORATORIJSKE ANALIZE

Laboratorijske analize su korisne u diferencijalnoj dijagnozi reumatoidnog artritisa od drugih bolesti (najvažnije degenerativni reumatizam) i praćenju toka bolesti.

- **Sedimentacija eritrocita (SE) i C-reaktivni protein (CRP)** su indikatori inflamacije i malo su specifični za postavljanja dijagnoze RA.
- Porodični ljekar može na osnovu procjene stanja svakog pacijenta proširiti obim laboratorijskih pretraga.
- **Reumatoidni faktor (RF)** ima nisku specifičnost i senzitivnost za reumatoidni artritis (pacijenti koji su seropozitivni imaju lošiju prognozu).
- **Antinuklearna antitijela (ANA)** su pozitivna kod težih oblika reumatoidnog artritisa, SLE, ili drugih pridruženih bolesti vezivnih tkiva, ali većina osoba sa pozitivnim nalazom ANA nema RA.

	<i>Stepen dokaza</i>
Reumatoidni faktor ne potvrđuje dijagnozu reumatoidnog artritisa, jer je prediktivna vrijednost reumatoidnog faktora za postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa slaba. Nađeno je da manje od jedne trećine pacijenata sa pozitivnim testom na reumatoidni faktor ima reumatoidni artritis.	<i>Ia</i>
Izolovani nalaz pozitivnog testa na reumatoidni faktor ili povišene vrijednosti sedimentacije eritrocita, naročito kod starijih osoba sa bolovima u zglobovima, ne mogu se kao pojedinačan nalaz koristiti za postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa.	<i>Ib</i>

### OSTALE PRETRAGE:

- **RTG snimanje:** promjene na kostima u vidu erozija rijetko se mogu vidjeti kod pacijenata sa ranim RA, kod kojih bolest traje manje od 3 mjeseca,

- **RTG zahvaćenih zglobova** obično se ne koristi u postavljanju dijagnoze RA. On pokazuje promjene koje su vidljive i fizikalnim pregledom: otok mekih tkiva i efuziju zglobova. Dijagnoza se potvrđuje karakterističnim promjenama sa tendencijom ka simetričnom zahvatanju.
- **Punkcija zglobova (u domenu specijaliste)** je indicirana kod sumnje na infekcije ili artropatije karakterisane taloženjem kristala (giht- kristala mokraćne kiseline, hondrokalciinoza- taloženje kalcijum pirofosfata).

Osnovna vrijednost RTG snimaka je procjena obima destrukcije hrskavice i koštanih lezija izazvanih bolešću i praćenje uticaja terapije lijekovima koji mijenjaju tok bolesti ili hirurških intervencija.	<i>Stepen dokaza la</i>
--	-------------------------

## LIJEČENJE

### CILJ LIJEČENJA

- Otklanjanje bola,
- Smanjenje zapaljenja,
- Zaštita zglobnih struktura,
- Očuvanje funkcije zglobova,
- Kontrola sistemskih promjena,
- Poboljšanje kvaliteta života.

### PLAN TRETMANA

Reumatoidni artritis je hronična i doživotna bolest sa lošim ishodom. Plan tretmana obuhvata:

- Terapiju bola,
- Zaustavljanje progresije bolesti,
- Održavanje funkcije zahvaćenih zglobova,
- Prevencija i liječenje osteoporoze,
- Edukaciju pacijenata,

- Reumatoidni artritis je faktor rizika za nastanak koronarne bolesti srca (KBS), te je neophodno liječiti dislipidemiju i redukovati ostale riziko faktore za KBS,
- Održanje psihosocijalnog funkcionisanja pacijenta.

### TRETMAN BEZ MEDIKAMENATA

- Edukacija pacijenata o promjeni stila života,
- Fizikalna terapija,
- Okupaciona terapija,
- Prevencija osteoporoze.

### MEDIKAMENTNI TRETMAN<sup>1</sup>

**Propisivanje NSAIL u nadležnosti je porodičnog ljekara, dok indikacije za ostale lijekove postavlja specijalista reumatolog.**

- **NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI (NSAIL)**

NSAIL djeluju preko dva odvojena enzima: Cox-1 i Cox-2. Klasični NSAIL djeluje preko oba enzima, a inhibicija Cox-1 objašnjava pojavu većine neželjenih efekata ovih lijekova.

<p>Cox-2 specifični inhibitori koče znake i simptome reumatoidnog artritisa efikasno kao i klasični Cox nespecifični NSAIL, ali imaju značajno smanjenu incidencu gastrointestinalnih ulceracija. Preporučuju se posebno kod pacijenata sa povećanim rizikom od razvoja nuspojava gornjeg dijela GI trakta, osobama starijim od 65 godina, pacijentima sa anamnezom ulkusne bolesti, osobama koji primaju kortikosteroide ili antikoagulanse.</p>	<p><i>Stepen dokaza Ib</i></p>
---	------------------------------------

<sup>1</sup> Fabrički nazivi lijekova navedeni su u „Registru lijekova Republike Srpske sa osnovama farmakoterapije“

**Najčešće korišteni antireumatici u terapiji reumatoidnog artritisa:**

<b>Klasični nesteroidni antireumatici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ibuprofen</i>: 2-3 x 400-600 mg/dan, max. 2-4 g/dan,</li> <li>• <i>diklofenak</i>: 2-3 x 50 mg/dan per os, rektalno: 1-2 x 50 mg/dan,</li> <li>• <i>ketoprofen</i>: 100-200 mg/dan u 2-3 pojedinačne doze, max. 300 mg/dan,</li> <li>• <i>nimesulid</i>: 2 x 100 mg/dan per os,</li> <li>• <i>piroksikam</i>: 2 x 20mg/dan per os,</li> <li>• <i>meloksikam</i>: 2 x 7,5 mg/dan per os,</li> <li>• <i>tenoksikam</i>: 2 x 20 mg/dan per os.</li> </ul>
<b>Specifični COX-2 inhibitori</b>	Specifični COX - 2 inhibitori ( <i>celekoksib</i> , <i>rofekoksib</i> ) ne preporučuju se za rutinsku upotrebu. Smanjuju rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ali povećavaju rizik od srčanog i moždanog udara. Visoka cijena ograničava njihovu širu primjenu.

**• ANTIREUMATICI KOJI MIJENJAJU TOK BOLESTI (DMARD - Disease Modifying Anthireumatic Drugs)**

Lijekovi iz ove grupe (*metotreksat*, *solii zlata*, *D-penicilamin*, *sulfasalazin*, *leflunomid*, *anakinra* i dr.) ispoljavaju minimalne direktne nespecifične antiinflamatorne i analgetske efekte, te se i u toku njihove primjene preporučuje upotreba NSAIL. Kliničko poboljšanje davanjem ovih lijekova je odloženo na nekoliko nedelja ili mjeseci. Osim kliničkog poboljšanja dolazi i do poboljšanja seroloških pokazatelja aktivnosti bolesti, a često se smanjuje i titar RF, SE i CRP. Ima podataka da ovi lijekovi koče napredovanje koštanih erozija ili olakšavaju njihovu reparaciju.

<i>Leflunomide</i> je pokazao smanjenje progresije oštećenja zglobova i prevenirao pojavu novih oštećenja kod 80% pacijenata u dvogodišnjem periodu, što je dokazano serijom RTG snimaka.	Stepen dokaza <i>1b</i>
<i>Anakinra</i> je mnogo efikasnija u odnosu na placebo, bez obzira da li su pacijenti koristili samo ovaj lijek ili je korišten u kombinaciji sa <i>metotreksatom</i> .	Stepen dokaza <i>1a</i>

- **KORTIKOSTEROIDI**

Ovi lijekovi se koriste kao simptomatska terapija reumatoidnog artritisa. Preporučuju se male doze *prednizona* (< 7,5 mg/dan) kao korisna terapija za kontrolu simptoma bolesti.

Male doze kortikosteroida mogu usporiti napredovanje koštanih erozija. Kod težih oblika može se primijeniti mjesečna puls-terapija visokim dozama kortikosteroida, koja može ubrzati odgovor na započeto liječenje lijekovima koji mijenjaju tok bolesti.	<i>Stepen dokaza Ib</i>
---	-----------------------------

- **AGENSI KOJI NEUTRALIŠU TNF- $\alpha$  (Faktor Tumorske Nekroze-alfa)**

Odnedavno su dostupni biološki agensi koji vezuju i neutrališu TNF- $\alpha$  (*etanercept, infliksimab*). Kliničke studije su dokazale da je parenteralna primjena oba lijeka efikasna u kontroli znakova i simptoma reumatoidnog artritisa kod pacijenata koji su neuspješno liječeni lijekovima koji mijenjaju tok bolesti (DMARD).

	<i>Stepen dokaza</i>
Primjena bioloških agensa se pokazala efikasnom u kontroli simptoma i znakova reumatoidnog artritisa, a ponovljena terapija ovim agensima sa metotreksatom ili bez njega takođe je efikasna.	<i>Ib</i>
Iako su ovi lijekovi efikasni u kontroli simptoma i znakova bolesti, nije dokazan njihov uticaj na napredovanje koštanih erozija.	<i>Ib</i>

- **IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA**

Lijekovi iz ove grupe (*azatioprin, leflunomid, ciklosporin i ciklofosfamid*) su efikasni u liječenju reumatoidnog artritisa, ali izazivaju značajne neželjene efekte.

- **HIRURŠKO LIJEČENJE**

Hirurško liječenje može biti indikovano kod pacijenata sa teško oštećenim zglobovima. Od hirurških zahvata rade se artroplastika ili totalna zamjena zglobova, a najuspješnije su procedure na velikim zglobovima (koljena, kukovi, ramena).

## TERAPIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

<p><b>Terapija ranog reumatoidnog artritisa</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obezbijediti edukaciju pacijenta, uključujući promjenu stila života,</li> <li>• Kontrolisati KKS, kreatinin, elektrolite i krvni pritisak prije uključivanja terapije,</li> <li>• Uključiti nesteroidne antireumatike za smanjenje bolova,</li> <li>• Konsultovati reumatologa,</li> <li>• Konsultovati fizijatra u vezi fizikalne i okupacione terapije.</li> </ul> <p>Farmakološki tretman:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>hidroksihlorohin</i> (maksimalno do 6,5 mg/kg, obezbijediti pregled oftalmologa svakih 6-12 mjeseci),</li> <li>• <i>sulfasalazin</i> 1000 mg 2 x dnevno (kontrolisati KKS i AST tri puta mjesečno),</li> <li>• <i>metotreksat</i> 7,5-25 mg sedmično per os, i.m., ili s.c (prije tretmana kontrolisati pacijenta na Hepatitis B i C; kontrolisati KKS, AST, ALT, kreatinin tri puta mjesečno u prvom mjesecu terapije, zatim svakih 6-8 sedmica),</li> <li>• <i>prednison</i> per os - ako su simptomi teški</li> </ul>
<p><b>Terapija reumatoidnog artritisa kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom RA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrole kod porodičnog ljekara svakih 3-6 mjeseci ili po preporuci reumatologa, a kod reumatologa svakih 6-12 mjeseci,</li> <li>• Pratiti terapijske i neželjene efekte aktuelne terapije, vanzglobne promjene i pridružene bolesti,</li> <li>• Kontrolisati SE i CRP,</li> <li>• Na većini zahvaćenih zglobova diferencirati inflamaciju od trajnih oštećenja.</li> </ul>

## **PRAĆENJE PACIJENTA**

- Neophodne su kontrole kod porodičnog ljekara i reumatologa.
- Obim laboratorijskih i drugih potrebnih pregleda provoditi po preporukama reumatologa.
- SE je često korisna za praćenje bolesti, kao i odgovora na liječenje.
- RF, ANA i punkcija zglobova nisu neophodne za praćenje bolesti.
- Serija RTG snimaka učinjenih tokom više godina može pokazati progresiju bolesti i ukazati na potrebu za promjenom načina liječenja.

## **INDIKACIJE ZA UPUĆIVANJE SPECIJALISTI**

### **INDIKACIJE ZA UPUĆIVANJE REUMATOLOGU:**

- Sumnja na reumatoidni artritis,
- Praćenje stanja bolesti, posebno tokom egzacerbacija,
- Egzacerbacije reumatoidnog artritisa koje mogu zahtijevati hospitalizaciju.

### **INDIKACIJE ZA UPUĆIVANJE FIZIJATRU:**

- Postavljanje indikacija i provođenje fizikalnog tretmana pacijenata sa RA. Pacijentima se preporučuje fizikalni tretman dva puta godišnje.

## KLINIČKE PREPORUKE

	<i>Nivo preporuke</i>
Pacijenti sa reumatoidnim artritismom trebali bi se tretirati što je prije moguće sa DMARD* u cilju kontrole i smanjenja progresije bolesti.	A
Pacijente koji imaju perzistentnu inflamaciju malih zglobova (duže od 6-8 sedmica) i koji primaju analgetike i NSAIL, trebalo bi uputiti reumatologu, najdalje u roku od 12 sedmica.	C
Edukaciju pacijenata, najbolje individualno savjetovanje, treba provesti čim se postavi dijagnoza reumatoidnog artritisa.	C
NSAIL treba propisati u malim dozama da se obezbijedi smanjenje bolova, a isključiti kada se postigne dobar odgovor na terapiju DMARD*.	A
Lijekove za zaštitu sluznice želuca treba propisati pacijentima starijim od 65 godina ili pacijentima sa poznatom ulkusnom bolesti.	B
Terapija intraartikularnim injekcijama kortikosteroida može biti korisna, ali ovu terapiju ne treba davati više od tri puta godišnje.	C
Niske doze kortikosteroida su efektivne za smanjenje simptoma, ali imaju visok rizik od razvoja neželjenih dejstava. Zbog toga, niske doze kortikosteroida treba koristiti u što kraćem periodu.	A
Kombinovana terapija mnogo je efektivnija u odnosu na tretman samo jednim lijekom.	A
Multidisciplinarni timski pristup se pokazao koristan. Zbog toga, u liječenje pacijenata treba biti uključen veći broj zdravstvenih profesionalaca: porodični ljekar, reumatolog, fizijatar, fizioterapeut, radni terapeut, medicinske sestre, dijetetičar, farmakolog i socijalni radnik.	C



Vježbanje je korisno za poboljšanje opšte fizičke kondicije i jačanje mišića. Nema štetne efekte na razvoj bolesti ili stepen bolova.	C
---	---

\*DMARD= Disease Modifying Antirheumatic Drugs - lijekovi koji mijenjaju tok bolesti

## PREVENCIJA

Opšte preporuke za prevenciju infekcija i zdrav način života.

Sekundarna prevencija bolesti obuhvata:

- Agresivnu kontrolu inflamacije u cilju preveniranja dugoročnih oštećenja primjenom rane DMARD terapije, samostalno ili u kombinaciji sa drugim lijekovima.

## DOBRO JE ZNATI

Mjerenje nivoa anticitrulinskih antitijela može da pomogne u ranom postavljanju dijagnoze reumatoidnog artritisa.

Da bi se smanjila mogućnost nastajanja neželjenih efekata metotreksata, preporučuje se istovremena primjena folne kiseline.

## PREPORUKE ZA PACIJENTE

### VJEŽBAJTE REDOVNO

Lagane vježbe istezanja mogu pomoći jačanju mišića oko zahvaćenih zglobova i smanjiti osjećaj umora. Provoditi vježbe po preporuci fizijatra ili lagane vježbe aerobika. Korisne su lagane šetnje i plivanje. Ne treba praktikovati naporno vježbanje da bi se izbjegle povrede inflamiranih zglobova. Novi bolovi u zahvaćenim zglobovima koji traju duže od dva sata nakon vježbanja znak su pretjeranog vježbanja.

### ODREDITE SVOJ LIMIT

Odmorite se kada ste umorni. Reumatoidni artritis može uzrokovati umor i mišićnu slabost. Kratkotrajni osvježavajući san u trajanju od 15-20 minuta tokom dana može biti koristan.

### RELAKSACIJA

Relaksacione tehnike kao što su meditacija, vježbe disanja i mišićne relaksacije mogu biti korisne u kontroli bola.

### ZDRAVO SE HRANITE

Ishrana bazirana na voću, povrću i žitaricama od punog zrna, može pomoći u održavanju idealne tjelesne težine i poboljšanju opšteg zdravstvenog stanja. Ne postoji posebna dijeta koja bi pomogla u tretmanu pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Nije dokazano da bilo koja vrsta hrane može poboljšati ili pogoršati bolove u zglobovima i hroničnu inflamaciju.

### ZAŠTITITE ZGLOBOVE

Pronađite različite načine u obavljanju svakodnevnih aktivnosti da bi smanjili napor u bolnim zglobovima. Na primjer, ako su vaši prsti bolni, podižite predmete podlakticom. Izaberite naočare sa stabilnim okvirima da ne bi morali da ih stalno namještate bolnom rukom.

### KORISTITE POMOĆNE UREĐAJE

Pomoćni uređaji vam mogu pomoći da lakše obavljate svakodnevne aktivnosti bez opterećenja bolnih zglobova. Korištenjem specijano

dizajniranih sprava možete olakšati rad u kuhinji i kada su vam zglobovi bolni. Pokušajte koristiti štap prilikom šetnje.

### **PRIMJENJUJTE TOPLITU**

Toplota može olakšati bolove i relaksirati tetive i bolne mišiće. Jedan od najlakših načina za primjenu toplote je tuširanje ili kupanje toplom vodom u trajanju od 15 minuta. Možete takođe koristiti termofofor ili električnu grijalicu. Ako je vaša koža osjetljiva ili imate lošu cirkulaciju, ne primjenjujte tretman toplotom.

### **PRIMJENJUJTE HLAĐENJE**

Hladnoća može smanjiti osjećaj bola, a kao dodatni efekat smanjuje mišićni spazam. Ne koristite tretman hladnoćom ako imate slabu cirkulaciju ili osjetljivost. Teretman hlađenjem uključuje potapanje zahvaćenih zglobova u hladnu vodu i masažu ledom.

### **POVEŽITE SE SA DRUGIMA**

Pronađite članove porodice ili prijatelje sa kojima bi mogli razgovarati o svojoj bolesti. Povežite se i sa drugima koji boluju od reumatoidnog artritisa i po mogućnosti formirajte grupu za podršku oboljelima. Često vas članovi porodice ili prijatelji ne mogu tako dobro razumjeti kao oni koji boluju od iste bolesti kao i vi.

## PRILOZI

## DMARD\*\* ZA TRETMAN REUMATOIDNOG ARTRITISA

DMARD**	DOZA	TRAJANJE TRETMANA DO POSTIZANJA POBOLJŠANJA
<i>adalimumab*</i>	40 mg s.c. svake dvije sedmice	Nekoliko dana do 4 mjeseca
<i>anakira*</i>	100-150 mg s.c. svaki dan	12 sedmica, efekti terapije traju 24 sedmice
<i>auranofin*</i>	3 mg per os dva puta na dan ili 6 mg per os jednom dnevno	4 do 6 mjeseci
<i>azatioprin</i>	50 do 150 mg per os na dan	2 do 3 mjeseca
<i>ciklosporin</i>	2,5 do 5,0 mg po kg/TT per os na dan	do 4 mjeseca
<i>d-penicilamin*</i>	250 do 750 mg per os na dan	3 do 6 mjeseci
<i>etanercept*</i>	25 mg s.c. dva puta sedmično ili 50 mg sc jednom sedmično	Nekoliko dana do 12 sedmica
<i>hidroksihlorohin*</i>	200 do 400 mg per os na dan	2 do 6 mjeseci
<i>infliksimab*</i>	3 mg po kg/TT sedmično	Nekoliko dana do 4 mjeseca
<i>leflunomide*</i>	100 mg per os tokom 3 dana, a zatim 10 do 20 mg per os na dan	4 do 12 sedmica
<i>metotreksat</i>	12 do 25 mg per os, i.m. ili s.c jednom sedmično	1 do mjeseca
<i>minociklin*</i>	100 mg per os dva puta na dan	1 do 3 mjeseca
<i>solii zlata (gold sodium thiomalate, aurothioglucose) *</i>	25 do 50 mg i.m. svake dvije do četiri sedmice	6 do sedmica
<i>sulfasalazin</i>	2 do 3 g per os na dan u odvojenim dozama	1 do 3 mjeseca

\*Lijekovi koji nisu registrovani u Republici Srpskoj

\*\*DMARD= Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - lijekovi koji mijenjaju tok bolesti

## KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Pri pretrazi literature korištene su elektronske baze podataka i štampani materijali relevantni za specifičnu oblast kojom se vodič bavi. Stepen dokaza i nivo preporuke dati u kliničkim vodičima zasnivaju se na sljedećim kriterijumima:

### Stepen dokaza:

Ia: Meta-analize, sistematski pregledi randomiziranih studija.

Ib: Randomizirane kontrolisane studije (najmanje jedna).

IIa: Sistematski pregledi kohornih studija.

IIb: Dobro dizajnirana kohorna studija i lošije dizajnirana randomizirana studija.

IIIa: Sistematski pregledi "case control" studija.

IIIb: Dobro dizajnirana "case control" studija, "correlation" studija.

IV: Studije slučaja ("case-series") i loše dizajnirane opservacione studije.

V: Ekspertska mišljenja.

### Nivo preporuka:

Nivo preporuke	Na osnovu stepena dokaza	Objasnenje:
A	Ia i Ib	Zahtijeva bar jednu randomiziranu kontrolisanu studiju kao dio literature koja obrađuje određeno područje.
B	IIa, IIb i III	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja.
C	IV i V	Preporuka uprkos nedostatku direktno primjenljivih kliničkih studija dobrog kvaliteta.

## LITERATURA

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
2. *Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis [published correction appears in *N Engl J Med* 2001;344:24,76]. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
3. *Boers M.* Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:405-14,x.
4. British Society of Rheumatology Guideline on Standards of Care for persons with Rheumatoid Arthritis. Kennedy T (Chair of the Guideline Working Group). *BSR Rheumatology* 2005 44(3):269-270.
5. *Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, et al.* Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001;40:447-52.
6. *Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al.* Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-92.
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. *Firestein GS.* Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. *Kelley's Textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2005:996-1042.
9. Getting a grip on arthritis best practice guidelines The Arthritis Society. (2004).
10. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(2):328-346.
11. *Harris ED.* Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. *Kelley's Textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:1043-78.
12. *J. Adam Rindfleisch, M.D., Daniel Muller, M.D., PH.D.* *Am Fam Physician* 2005;72:1037, 1049-50

13. *Kirwan JR*; Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
14. *Kuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S*. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health* 2002;17:307-15.
15. *Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al*. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
16. *Little C, Parsons T*. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002948.
17. *Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG*. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-7.
18. *Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al*. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:83-91.
19. *Moreland LW*. Biologic therapies on the horizon for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10(suppl):S32-9.
20. *Nuki G, Breshnihan B, Bear MB, McCabe D*. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2838-46.
21. *Olsen NJ, Stein CM*. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
22. *Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM*. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999;131:768-74.
23. *Rakel D, Muller D*. Integrative approach to rheumatology. In: Kligler B, Lee RA, eds. *Integrative Medicine principles for practice*. New York: McGraw-Hill, 2004:667-95.
24. *Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ*. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003688.
25. *Saraux A, Berthelot M, Chales G, Le Henaff C, Thorei JB, Hoang S, et al*. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44:2485-91.

26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. SIGN No. 48, December 2000. Accessed online July 19, 2005.
27. *Sharif M et al*: Changes in biochemical markers of joint tissue metabolism in a randomized controlled trial of glucocorticoid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 41:1203;1998
28. *Simon LS et al*: Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 41:1591,1998
29. *Smolen LS et al*: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis. A double-blind, randomized, multicentric trial, *Lancet* 353:259,1999
30. *Sokka T*. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2003;21(5 suppl 31):S71-4. Goldring SR. A 55-year-old woman with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000;283:524-31.
31. *Stoisavljević-Štara S, urednik*. Registar lijekova Republike Srpske sa osnovama farmakoterapije. Agencija za lijekove Republike Srpske, Banja Luka 2008.
32. *Tugwell P, Wells G, Peterson J, Welch V, Page J, Davison C, et al*. Do silicone breast implants cause rheumatologic disorders? A systematic review for a court-appointed national science panel. *Arthritis Rheum* 2001;44:2477-84.
33. *Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW*. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12.
34. *Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL*. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
35. *Vliet Vlieland TP, Breedveld FC, Hazes JM*. 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.
36. *Weinblat et al*. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253;1999
37. *Weinblat et al*. Long-term prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: conclusion after 132 months therapy. *J Rheumatol* 25;238,1998



38. *Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al.* Adalimumab a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial [published corrections appear in *Arthritis Rheum* 2003;48:855; *Arthritis Rheum* 2004;22:144]. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

## KLINIČKI VODIČI ZA PRIMARNU ZDRAVSTVENU ZAŠTITU

Klinički vodiči namijenjeni su prvenstveno specijalistima porodične medicine, ali i svim ljekarima-praktičarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ažuriranje kliničkih vodiča vrši se svake tri godine saglasno najnovijim saznanjima medicine zasnovane na dokazima, prema metodologiji opisanoj u „Smjernicama za razvoj i reviziju kliničkih vodiča“. Na nivou primarne zdravstvene zaštite, nadležno za ovu aktivnost je Udruženje ljekara porodične medicine Republike Srpske.

Klinički vodič pripremila je konsultantska kuća "Bonex inženjering" d.o.o. Beograd, u okviru Projekta jačanja zdravstvenog sektora (HSEP) – projektni zadatak "Revizija i unapređenje kliničkih vodiča za primarnu zdravstvenu zaštitu", finansiranog iz kredita Svjetske banke<sup>2</sup>.

Na izradi vodiča radila je radna grupa<sup>3</sup> u sastavu<sup>4</sup>:

**prof. dr Slavica Jandrić**, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije - reumatolog, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr M.Zotović“, šef Katedre za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Banjaluci,

**prim. mr sc. med. Verica Petrović**, specijalista porodične medicine, Dom zdravlja Banjaluka, Katedra za porodičnu medicinu Medicinskog fakulteta u Banjaluci,

**prim. mr sc. med. Kosana Stanetić**, specijalista opšte i porodične medicine, Dom zdravlja Banjaluka, Katedra za porodičnu medicinu Medicinskog fakulteta u Banjaluci,

**prof. dr Svetlana Stoisavljević-Šatara**, specijalista kliničke farmakologije, šef Katedre za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Banjaluci.

Koordinator radne grupe: **dr Đina Martinović**, Bonex inženjering, Beograd.

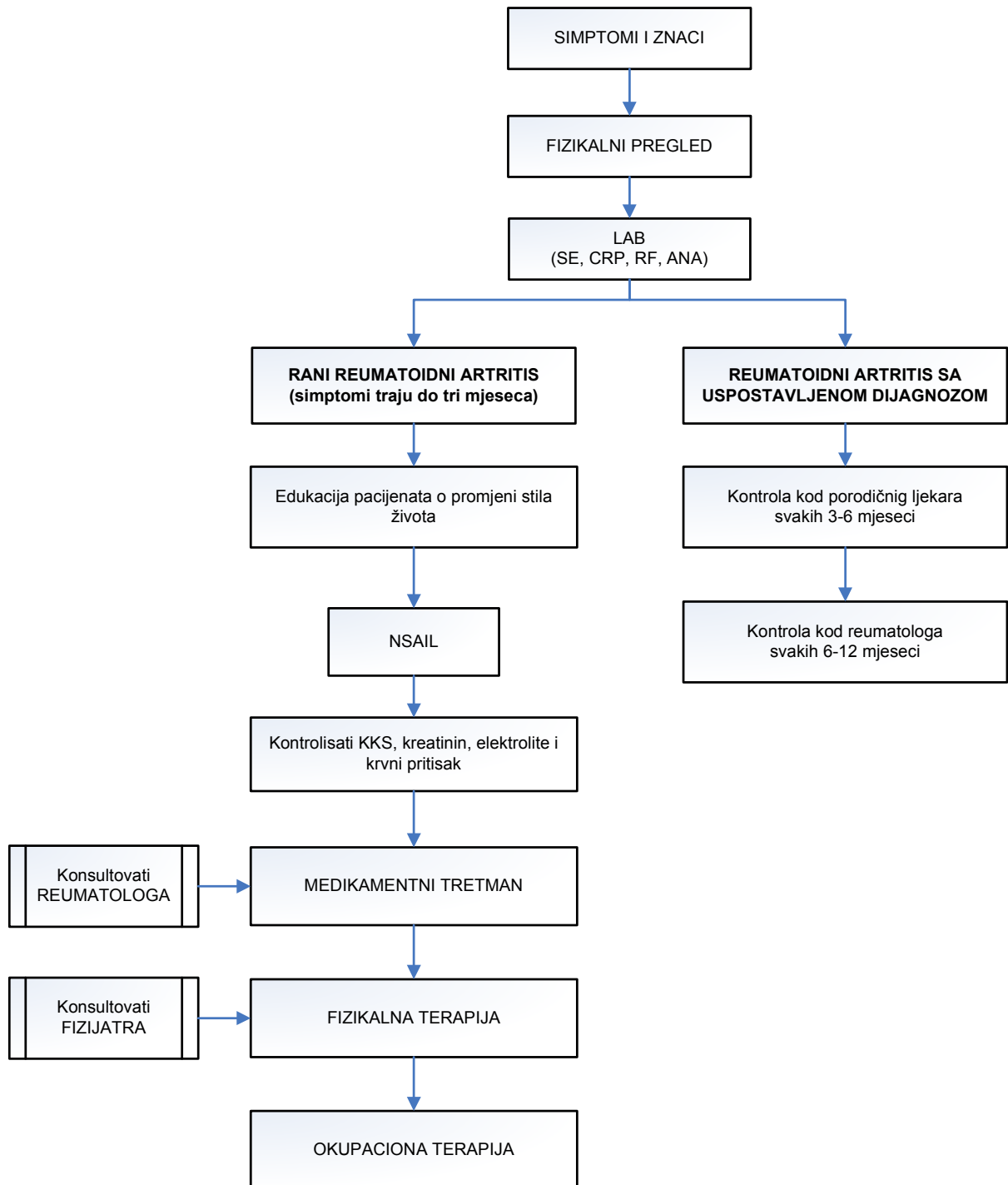
---

<sup>2</sup> Mišljenja i interesi organizacije koja je finansirala razvoj i reviziju kliničkih vodiča nisu imali uticaja na konačne preporuke.

<sup>3</sup> Članovi radne grupe izabrani su saglasno kriterijumima definisanim u „Smjernicama za razvoj i reviziju kliničkih vodiča“ i ne postoji sukob interesa.

<sup>4</sup> Imena autora su navedena po abecednom redu.

# REUMATOIDNI ARTRITIS



## FARMAKOLOŠKI TRETMAN PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

