

Reumatoidartriidi ravijuhend Eestis

Eesti Reumatoloogide Selts
Tallinn 2003

Ravijuhendi väljaandmist on toetanud



TEIE USALDUSVÄÄRSED RAVIMID



sanofi~synthelabo

Reumatoidartriidi ravijuhend Eestis

Reumatoidartriidi ravijuhend Eestis

Koostaja: Tõnu Peets

Töörühm: Oivi Aakre, Tiit Haviko, Riina Kallikorm, Kati Otsa, Margus Pail, Mart Parv, Tõnu Peets,
Maret Tammeka, Merike Ulmand

Reumatoidartriidi ravijuhendi on kinnitanud Eesti Reumatoloogide Seltsi juhatus Tallinnas 11. aprillil 2003. a.

Heaks kiitnud Eesti Perekarstide Seltsi ja Eesti Sisearstide Seltsi juhatused

ISBN 9985-9471-5-0

Kirjastaja OÜ Lege Artis

Keeletoimetaja Signe Rummo

Kujundaja ja küljendaja Vitali Gabets

Trükk Print Best Trükikoda OÜ

Lühendid

1. Sissejuhatus	5
1.1. Reumatoidartriidi mõiste	
1.2. Reumatoidartriidi levimus ja haigestumus	
1.3. Reumatoidartriidi prognoos	
2. Reumatoidartriidi diagnoosimine	5
3. Reumatoidartriidi ravi	13
3.1. RA medikamentoosne ravi	
3.1.1. Mittesteroidsed valu- ja põletikuvastased ravimid	
3.1.2. Glükokortikosteroidid	
3.1.3. Haigust modifitseeriv ravi	
3.2. Kirurgiline ravi	
3.3. Koolitus ja taastusravi	
3.4. Komplementaarsed ja alternatiivsed teraapiad	
3.5. RA ravi eri olukordades	
3.5.1. Reumatoidartriidi ägenemine	
3.5.2. Raviresistentne reumatoidartriit	
3.5.3. Sekundaarne amüloidoos	
3.5.4. Reumatoidartriidi ravi raseduse ja rinnaga toitmise ajal	
3.5.5. Juveniilne krooniline artriit	
3.5.6. Reumatoidartriidi ravi vanuritel	
3.5.7. Raviresistentne valu	
3.5.8. Remissioon	
4. Reumatoidartriidi ravi korraldamine	24
4.1. Esmatasandi arsti ja reumatoloogi koostöö	
4.2. Dünaamilise kontrolli läbiviimine	
4.3. Statsionaarne ravi	
4.4. Taastusravi läbiviimine	
5. Vaegurlus	28
Lisad	29
Kasutatud kirjandus	31

Lühendid

ALT	alaniinaminotransferaas
ANCA	neutrofiilide tsütoplasma antikehad
ARA	Ameerika Reumatoloogia Assotsiatsioon
ARK	Ameerika Reumatoloogia Kolleegium
AST	aspartaaminotransferaas
AZA	azatiopriin
AV	atrioventrikulaarne
Ca	kaltsium
COX-2	tsüklooksügenaas-2
CP	tsüklofosfamiid
CRV	C-reaktiivne valk
CyA	tsüklosporiin-A
DAS	<i>disease activity score</i> , haiguse aktiivsuse skoor
DIF	distaalne interfalangeaalliiges
EKG	elektrokardiogramm
ERS	Eesti Reumatoloogide Selts
ESR	erütrotsüütide settimisea
EULAR	European League against Rheumatism
GKS	glükokortikosteroid
HCQ	hüdrosüklorokiin
HLA	inimese leukotsüütide antigeen
HMR	haigust modifitseeriv ravi(m), baasravi(m)
IL-1	interleukiin-1
JKA	juveniilne krooniline artriit
LEF	leflunomiid
MKF	metakarpofalangeaalliigesed
MSPVR	mittesteroidne põletiku- ja valuravim
MTF	metatarsofalangeaalliigesed
MTX	metotreksaat
nDNA	natiivse desoksüribonukleiinhappe antikehad
PIF	proksimaalne interfalangeaalliiges
RA	reumatoidartriit
RF	reumatoidfaktor
RHK	rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon
SS-A	anti-Ro-antikehad
SS-B	anti-La-antikehad
SSZ	sulfasalasiin
TNF- α	tuumor nekroosifaktor-alfa
VEK	vaegurluseksperitiisi komisjon

1. Sissejuhatus

1.1. Reumatoidartriidi mõiste

Reumatoidartriit (RA) on ebaselge etioloogiaga autoimmuunne haigus, mida iseloomustavad sümmeetriline erosiiivne sünoviit ja harvemini ka liigesevälised kahjustused.

1.2. Reumatoidartriidi levimus ja haigestumus

RA levimus on umbes 1% täiskasvanud elanikkonnast; Eestis on umbes 14 000 RA-haiget. RA-haigestumus on 20–40/100 000. Naised haigestuvad kolm korda sagedamini kui mehed; vanuse suurenedes see erinevus väheneb. Haigestutakse sagedamini vanuses 20–60 eluaastat. Pärilik eelsoodumus seostub HLA-DR1 ja -DR4-ga.

1.3. Reumatoidartriidi prognoos

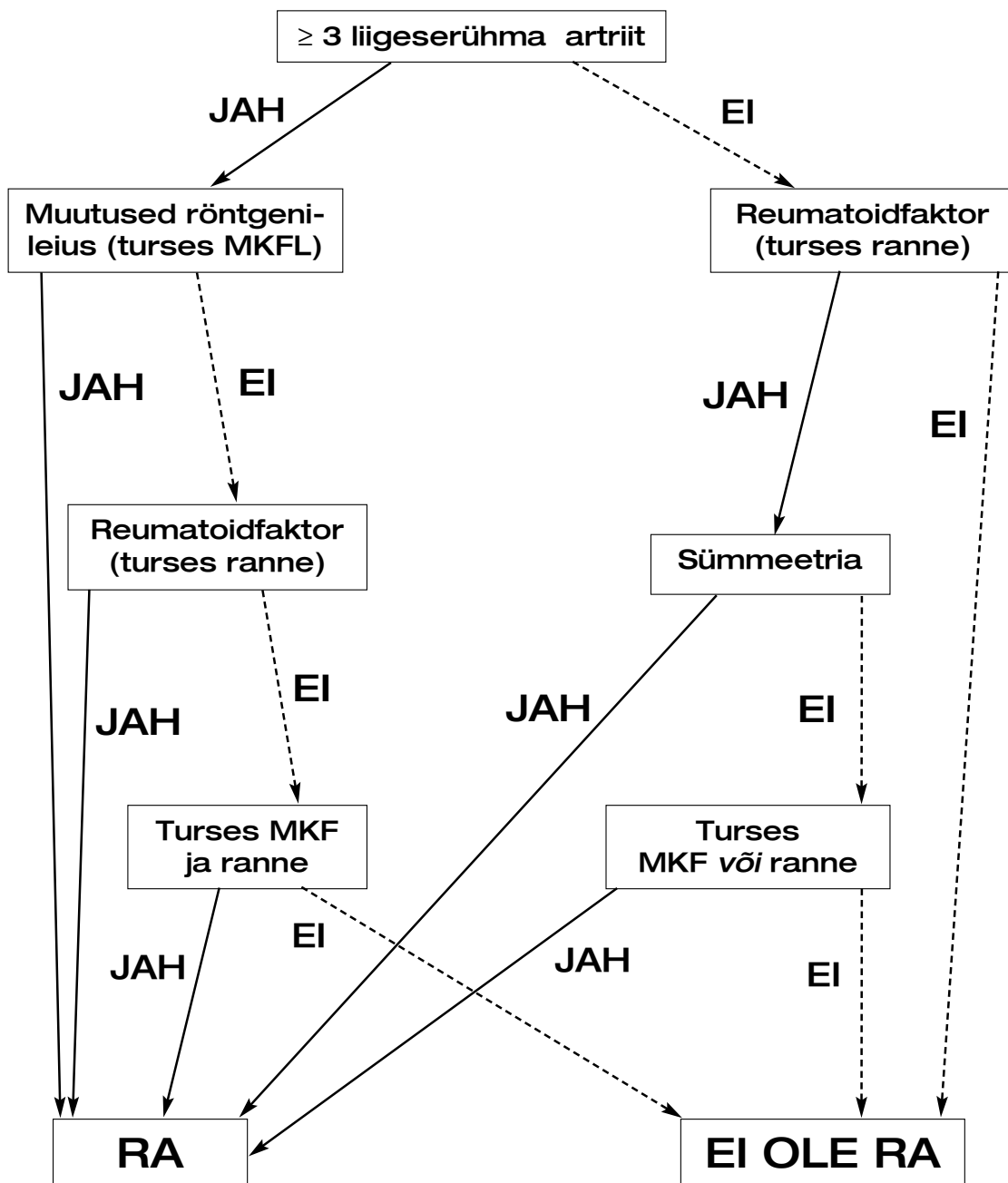
Enamikul haigetest on krooniline, perioodiliste ägenemistega progresseeruv kulg, mis võib ravile vaatamata kaasa tuua süveneva liigesekahjustuse, liigeste deformatsioonid, töövõimekaotuse, puude ja enneaegse surma. Kümme aastat pärast haiguse algust on ebaefektiivse ravi korral kuni 25%-l haigetest liigesetalitluse puudulikkus (III–IV funktsionaalne klass), mille tõttu nad vajavad püsivat kõrvalabi. RA lühendab oodatavat eluiga eri hinnangutel 3–15 aastat. RA-haigete suremus on kõrgenenud infektsioonide, seedetraktihaiguste, kardiovaskulaarsete haiguste ja vähesel määral mõnede pahaloomuliste kasvajat (leukeemia, maliigse lümfoomi) tõttu. Suure aktiivsusega RA suremus on võrreldav IV staadiumi Hodgkini tõve või kolme koronaararteri haiguse suremusega. Peamiselt mittesteroidsetest valu- ja põletikuvastastest ravimitest (MSPVR) ja kortikosteroididest tingitud peptilise haavandi risk on RA-haigetel 3–5 korda suurem kui üldrahvastikus ja nimetatud ravimid põhjustavad surma ligi 10%-l RA-haigetest. Halva prognoosi ja suure suremuse riskiteguriteks on varajane puue, kiire ESR, turses liigeste suur arv ja positiivne reumatoidfaktor. Viimastel aastakümnetel on täheldatud RA-haigestumuse ja levimuse vähenemist, aktiivsuse vähenemist ning haigestumisea tõusu. Õigeaegne ja küllaldane ravi mõjutab oluliselt haiguse kulgu, pidurdab liigesekahjustuse ja puude teket.

2. Reumatoidartriidi diagnoosimine

- RA diagnoosimisel on aluseks Ameerika Reumatoloogide Kolleegiumi 1987. a diagnostilised kriteeriumid tabeli (tabel 1) või nooldiagrammi (joonis 1) kujul.
- Esmasel haigel on alust kahtlustada reumatoidartriiti, kui esineb: **1)** kolme või enama liigese turse ja/või **2)** metakarpofalangeaalliigeste ja/või metatarsofalangeaalliigeste ja/või randmete haaratus ja/või **3)** hommikune liigesejäikus vähemalt 30 minutit. Kui loetletud tunnustest esineb vähemalt üks, tuleb haige suunata edasi reumatoloogile (joonis 2).
- RA diferentsiaaldiagnostika on esitatud tabelis 2.
- RA aktiivsuse ja liigesekahjustuse algseks hindamiseks vajalikud uuringud on esitatud tabelis 3.

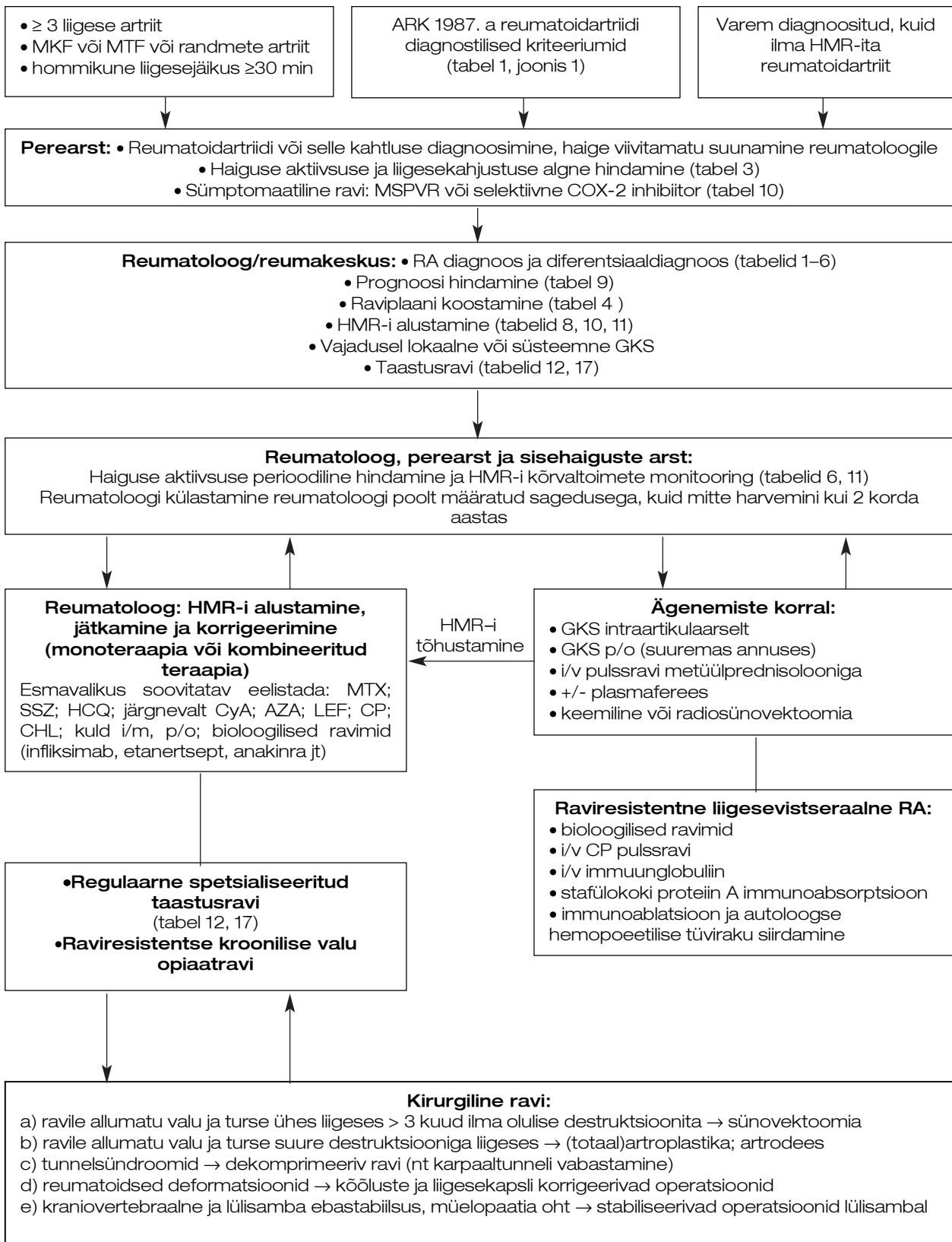
- RA diagnoos vastavalt 10. rahvusvahelisele haiguste klassifikatsioonile on esitatud tabelis 4.
- RA klassifikatsioon ja diagnoosi vormistamine on esitatud tabelis 5. RA aktiivsust võib väljendada astmetes, tabel 6.
- Kui haigus ei vasta RA diagnostilistele kriteeriumitele (nt jälgimisperiood on olnud liiga lühike; liigesevaevusi on võimalik seostada mõne teise, juba diagnoositud või kahtlustatava haigusega), on otstarbekas diagnoosida diferentseerumata (seronegatiivne) polüartriit ja täpsustada diagnoos vastavalt haiguse kulule. Osa nendest haigetest vajab kohe haigust modifitseerivat ravi.
- Kui krooniline liigese põletik algab alla 16 eluaasta vanuses, diagnoositakse juveniilne e noorte krooniline artriit.

Joonis 1. ARK RA diagnostilised kriteeriumid (1987), skeemina (Arnett et al. Arthritis and Rheumatism 1988; 31: 315–324)



Sulgudes esitatud tunnuseid kasutada siis, kui esimese rea tunnuse kohta puuduvad andmed.

Joonis 2. RA ravi korraldamine



Tabel 1. ARK reumatoidartriidi diagnostilised kriteeriumid (1987), loendina (Arnett et al. Arthritis & Rheumatism 1988; 31: 315–324)

Kriteerium	Nimetus	Selgitus
1.*	Hommikune liigesejäikus	Hommikune liigesejäikus liigestes ja nende ümber, kestusega vähemalt üks tund enne maksimaalset leevendumist.
2.*	Kolme või enama liigeseühma artriit	Vähemalt kolmel liigeseühmal üheaegselt on arsti nähtud pehmeoeturse või sünoviit. 14 võimalikku liigeseühma on vasak- ja parempoolsed PIF-, MKF-, randme-, küünar-, põlve-, hüppe- ja MTF-liigesed.
3.*	Käeliigeste artriit	Turse vähemalt ühel kolmest labakäe liigeseühmast: randmetel, MKF- või PIF-liigestel.
4.*	Sümmeetriline artriit	Üheaegne sama (2. alajaotuses defineeritud) liigeseühma haaratus mõlemal kehapoolel (bilateraalne PIF-, MKF- või MTF-liigeste haaratus ei pea olema absoluutselt sümmeetriline).
5.	Reumatoidsõlmed	Arsti nähtud nahaalused sõlmed luunukkidel, liigeselähedastel sirutuspindadel.
6.	Seerumi reumatoidfaktor	Seerumi reumatoidfaktori ülemäärase hulga tõendamise ükskõik millise meetodiga, mis on positiivne vähem kui 5% tervetel kontrollisikutel.
7.	Radiograafilised muutused	Käte ja randmete anterioposterioorsetel radiogrammidel reumatoidartriidile tüüpilised radiograafilised muutused, mis peavad hõlmama erosioone või ühemõttelisi luu dekaltsifikatsioone, mis paiknevad liigestes või on kõige rohkem väljendunud haaratud liigeste lähedal (osteoartroosist tingitud muutustest üksi ei piisa).

* sümptomid peavad püsima vähemalt 6 nädalat

Vajalikud vähemalt 4 tunnust 7-st

Tabel 2. Reumatoidartriidi diferentsiaaldiagnoos

HAIGUS	ERIJOONED
Osteoartrios	Liigesevalu koormusel ja koormusjärgselt. Vaevused on provotseeritavad füüsilise tööga ja külmas keskkonnas ning leevenduvad soojas. Liigeste luuline defiguratsioon (eriti sõrmede PIF- ja DIF-liigesed, põidla põhiliiges). Lühiaegne hommikune liigesejäikus (kuni 15 min). Stardijäikus. Põletikuaktiivsus puudub või on minimaalne.
Spondüloartropaatiad	Pärilik eelsoodumus. HLA-B27 positiivsus 60–80%-l. Entesopaatiaid. Sakroiliit; hommikused (ala-)seljavalud. Vaevused rohkem alajäsemetes. Üldiselt oligo- või monoartriit; võib esineda ka perifeerne polüartriit. Daktüliit (viinersõrm, viinervarvas). Siia kuuluvad ka kroonilise soolepõletikuga (<i>M Crohn</i> , ultseroosne koliit) seonduvad artriidid.
Reumaatiline polümüalgia	Eriti hommikuti ja rahujärgselt väljendunud lihasjäikus vaagna- ja õlavöötmes; mõnikord artriit (põlvedes, randmetes). Kõrge põletikuaktiivsus.
Viiruslikud artriidid	Tavaliselt järsk algus; polü- või oligoartriit. Sageli ka nahalööve. Sagedamini hilissuvel või sügisel.
Podagra	Kroonilise kuluga perioodilise artriidi väga järsk algus, enamasti öösiti; enamasti mono-, hilisjärgus oligo- või polüartriit, tavaliselt algab suurvarba põhiliigesest väga väljendunud põletikunähtudega (turse, valu, punetus). Haiguse alguses tavaliselt mõnepäevased iselimeeruvad ägeda artriidi hood. Seerumi kusihappesisalduse tõus; liigesevedelikus kusihappekristallid. Toofused.
Kaltsiumpürofosfaatartropaatia (pseudopodagra)	Kliiniliselt sarnane podagra, kuid seerumi kusihappesisaldus ei ole tõusnud ja sünoviaalvedelikus ei ole kusihappekristalle; on kaltsiumpürofosfaadi kristallid. Võib esineda hulgiiligesjäikus läbi terve päeva.
Infektsioosne artriit	Tavaliselt ka üldnähud (palavik, ägeda faasi valgud), kuid mitte alati (eriti vanureil). Tavaliselt äge monoartriit; vahel ka oligoartriit; tugev valusündroom väljendunud pehme koetursega. Liigesevedelik hägune, leukotsüütide arv $>50\,000/\text{mm}^3$; polümorfonukleaare $>75\%$; haigustekitaja isoleerimine sünoviaalvedelikust. Immuunsupressiooni tingimustes võib infektsioosne artriit kulgeda ebatüüpiliselt.
Lyme'i tõbi	Puugi piste ei pruugi anamneesist selguda. <i>Erythema migrans</i> ; primaarne erüteem võib puududa. Mono-oligoartralgia, müalgia. Sünoviidi episoodid. Serodiagnostika (<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG, IgM).
Psoriaatiline artriit	Perekonna-anamnees. DIF-liigeste haaratus on tüüpiline, kuid harv. Tavaliselt oligoartriit, võimalikud ka polüartriit ja spondülartriit. Naha ja küünte muutused. Daktüliit (viinersõrm, viinervarvas).
Süsteemne sidekoehaigus (luupus, vaskuliidid jt)	ANA-positiivsus jt autoantikehad (nDNA, Sm, SS-A, SS-B, ANCA jt); madal komplement (luupus); võib esineda RF; kiire SR ja väike CRV-sisaldus (luupus). Nahalööve; Raynaud' fenomen, vistseriidid; isheemilised nekroosid; <i>mononeuritis multiplex</i> , mitteerosiivne polüartriit.
Hemokromatoos	Võib esineda II, III MKF-liigese artroos; hepatosplenomegaalia; suhkurtõbi. Suur ferritiinisaldus.
Fibromüalgia	Diagnostilised valupunktid, unehäire, objektiivselt artriidi, põletikuaktiivsuse / süsteemse haiguse puudumine (v.a sekundaarne fibromüalgia).
Reaktiivne artriit	Mono-oligoartriit peamiselt alajäsemete suurtes liigestes; tendiniidid; entesopaatiaid; sakroiliit. Vanus <40 (50). Anamneesis artriidile eelnenud v samaaegne üldhaigestumine (uretriit, konjunktiviit, tonsilliit, diarröa vm), infektsioon. Serodiagnostika, haigustekitaja isoleerimine.
Sarkoidoos	Nodoosne erüteem, bihilaarne lümfadenopaatia, hüppeliigete artriit (=Löffgreni sündroom). Noorem kuni keskiga. Ca, ALP sisalduse tõus, põletikuaktiivsus. Diagnoos on tsütoloogiline või histoloogiline.
Reumapalavik	Migreeriv suurte liigete polüartriit/polüartralgia lapseas või retsidiivina täiskasvanul; krooniline tonsilliit vm streptokokkinfektsioon (AOS-i sisalduse tõus); kardiit/klapirike ja EKG muutused (AV blokaad, ekstrasüstoolia, repolarisatsioonihäire jm); koorea; reumasõlmed; <i>Erythema marginatum</i> . Põletikuaktiivsus varieerub.

Muud: refleksdüstrofia ja vibratsioonitõbi; neuropaatiline artropaatia; müeloom, leukeemia, lümfoom ja muu paraneoplastiline artriit; renaalne ja hepatiline osteodüstroofia; psühhogeenne artralgia jt.

Tabel 3. Haiguse aktiivsuse ja liigesekahjustuse algne hindamine reumatoidartriidi haigel

Subjektiivsed vaevused	Liigesevalu tugevus
	Hommikuse liigesejäikuse kestus
	Väsimuse kestus
	Liikuvuse piiratus
Füsikaalne uuring	Aktiivse põletikuga liigesed (turses ja valusate liigeste arv)
	Mehaanilised liigeseprobleemid: liikuvuse piiratus, krigin, ebastabiilsus, liigesetelje muutus ja/või deformatsioon
	Ekstraartikulaarsed manifestatsioonid
Laboratoorsed näitajad	ESR ja CRV
	Reumatoidfaktor ¹
	a-CCP (tsükliilise tsitruleeritud peptiidi antikehad) ¹
	Kliiniline vereanalüüs ²
	Elektrolüütide sisaldus ²
	Kreatiniin ²
	Maksaensüümid (ALT, AST) ja albumiin ²
	Uriinianalüüs ²
	Sünoviaalvedeliku analüüs ³
Väljaheite analüüs peitverele ²	
Muud	Funktsionaalse staatuse ja elukvaliteedi hindamine standardküsimustikega
	Arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele
	Patsiendi üldhinnang haiguse aktiivsusele
Radioloogia	Labakäte, labajalgade jt kahjustatud liigeste radiogramm ⁴

¹ määratakse ainult haiguse alguses haiguse diagnoosimiseks; võib korrata 6–12 kuud pärast haiguse algust

² määratakse enne ravimi määramist, et hinnata organite talitlushäireid võimalike kaasuvate haiguste puhul; AST = aspartaataminotransferaas; ALT =alaniinaminotransferaas

³ määratakse haiguse alguses vajaduse korral teiste haiguste väljalülitamiseks; võib korrata haiguse vältel infektsioosse artriidi väljalülitamiseks

⁴ võimaldab määratleda algtaset haiguse progressiooni ja raviefekti hindamisel

Tabel 4. Reumatoidartriidi diagnoos RHK-10 järgi

M05	Seropositiivne reumatoidartriit
M05.0	Felty sündroom – reumatoidartriit põrna suurenemise ja vere valgeliblede vaegusega
M05.1	Reumatoidne kopsuhaigus
M05.2	Reumatoidne vaskuliit e soonepõletik
M05.3	Reumatoidartriit muude elundite ja süsteemsete kahjustustega
	+kardiit I52.8*
	+endokardiit I39.-*
	+müokardiit I41.8*
	+perikardiit I32.8*
	+polüneuropaatia G63.6*
M05.8	Muud seropositiivsed reumatoidartriidid
M05.9	Täpsustamata seropositiivsed reumatoidartriidid
M06	Muud reumatoidartriidid
M06.0	Seronegatiivne reumatoidartriit
M06.1	Täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi
M06.2	Reumatoidne limapaunapõletik e bursiit
M06.3	Reumatoidsõlmed
M06.4	Põletikuline hulgiigeseapõletik e polüartropaatia
M06.8	Muud täpsustatud reumatoidartriidid
M06.9	Täpsustamata reumatoidartriit
M08	Juveniilne e noorte artriit
M08.0	Noorte reumatoidartriit
M08.1	Noorte liigesejäikuslik lülipõletik e anküloseeriv spondüliit
M08.2	Noorte artriit süsteemse algusega
	Täpsustamata Stilli tõbi
M08.3	Noorte polüartriit (seronegatiivne)
M08.4	Oligoartikulaarne noorte artriit
M08.8	Muud noorte artriidid
M08.9	Täpsustamata noorte artriit

Tabel 5. Reumatoidartriidi klassifikatsioon, diagnoosi vormistamine

Kliinilis-anatoomiline vorm		Reumatoidne polü-, oligo-, monoartriit
		Liigesvistseraalne reumatoidartriit: serooskelmete, kopsude, südame, veresoonte, silmade, neerude, närvisüsteemi haigestumisega, elundite amüloidoos
		Erisündroomid: Felty sündroom; Stilli tõbi
		Reumatoidartriit kombineeritult osteoartriidiga, difuusse sidekoehaigusega, reumaga
Immunoloogiline iseloomustus		Seronegatiivne
		Seroposiitivne
Haigusjärg		Väga varajane (kestus kuni 12 nädalat)
		Varajane (kestus kuni 2 aastat)
		Hililine (kestus üle 2 aasta)
Haiguse kulg	.	Aeglaselt progresseeruv
		Kiirelt progresseeruv
		Vähe progresseeruv (healoomuline)
Aktiivsuseaste (vt tabel 6)	0	Remissioon (vt tabel 13. ARA RA remissiooni kriteeriumid)
	I	Minimaalne
	II	Mõõdukas
	III	Kõrge
Liigesekahjustuse radioloogiline gradatsioon Larseni-Dale'i järgi	0	Normaalne
	I	Vähene muutus (vähemalt üks järgmistest: pehmete kudede turse, liigeselähedane osteoporoos, vähene liigesepilu kitsenemine)
	II	Kindel varajane muutus (erosioon vähemalt 1 mm, liigesepilu kitsenemine)
	III	Keskmine destruktiivne muutus (hulgaliselt erosioone, pseudotsüstid)
	IV	Raske destruktiivne muutus (lisaks eelmisele subluksatsioonid)
	V	Mutileeriv ehk moonutav muutus (anküloos)
Funktsionaalse liigesepuudulikkuse aste	I	Kõikide päevategevuste tegemine kõrvalise abita Töövõime mõnevõrra vähenenud
	II	Adekvaatne aktiivsus säilinud, hoolimata düskomfordist ja raskustest ühe või mitme liigese liikuvuse piiratuse tõttu, töövõime oluliselt vähenenud
	III	Täielik võimetus teha üht või mitut tegevust, mis kuuluvad päevatoimetuste hulka, periooditi kõrvalabi vajadus, peaaegu töövõimetu
	IV	Ulatuslik või täielik töövõimetus, haige on seotud voodi või ratastooliga, vajalik pidev kõrvalabi, töövõimetu

Tabel 6. RA aktiivsustaste kliiniline ja laboratoorne iseloomustus

Kriteeriumid	Aktiivsustaste		
	I (minimaalne)	II (mõõdukas)	III (kõrge)
Valu	+	++	+++
Hommikune liigesejäikus	< 30 min	kuni kl 12-ni	üle kl 12
Liigeste hüpertermia	vähene	mõõdukas	tugev
Eksudatsioon	vähene	mõõdukas	tugev
Leukotsüüdid	normis	$8-10 \times 10^9 / l$	$15-20 \times 10^9 / l$
SR, mm/t Westergreni järgi	<20	<60	>60
CRV, mg/l	<10	<50	>50
DAS 28	< 3,2 (<2,6 remissioon)	3,21-5,09	>5,1

3. Reumatoidartriidi ravi (vt joonis 2)

RA ravi eesmärk on saavutada haiguse remissioon (ARA ja EULAR-i remissioonikriteeriumid, vt tabel 13 ja lisad 1, 2), ära hoida liigesekahjustust, töövõimekaotust ja invaliidistumist ning sellega seotud tervishoiukulutusi, parandada elukvaliteeti, vähendada valu ja pikendada elu.

RA ravi koosneb medikamentoosest, kirurgilisest ja taastusravist. RA ravikompleksi lahutamatu osa on patsientide ja tugiisikute koostamine.

3.1. RA medikamentoosne ravi

RA medikamentoosne ravi hõlmab mittesteroidsed valu- ja põletikuvastased ravimid (MSPVR), glükokortikosteroidid (GKS) ja haigust modifitseerivad ravimid (HMR).

3.1.1. Mittesteroidsed valu- ja põletikuvastased ravimid

RA liigesevaevuste sümptomaatiliseks raviks saab kasutada eri MSPVR-e peroraalselt, rektaalselt ja transkutaanselt. Ambulatoorne süsteravi MSPVR-iga ei ole ostarbekas. Sobiva ravimi valikul tuleb juhinduda efektiivsusest, ohutusest, mugavusest ja hinnast. Mitteselektiivsed MSPVR-id on vastunäidustatud seedetraktitüsistuste riskirühma haigetele ilma gastroprotektiivse ravita. Nendele patsientidele on näidustatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid (koksiibid: rofekoksiib, tselekoksiib, etorikoksiib, valdekoksiib). RA seedetraktitüsistuste riskirühma määratlus ja valuravi valikud on esitatud tabelis 7. MSPVR-idest tingitud düspepsia kõrvaldamine väikses annuses H₂-blokaatoritega suurendab seedetraktitüsistuste ohtu. MSPVR-e, sh selektiivseid COX-2 inhibiitoreid, tuleks võimalusel vältida vähenenud intravaskulaarse voluumeniga ja tursesündroomiga haigetel (nt südame paispuudulikkus, nefrootiline sündroom, maksaatsirroos, seerumi kreatiniini sisaldus üle 220 µmol/l).

Tabel 7. Valu ja põletiku ravi MSPVR-i seedetraktitüsistuste riskirühma haigel

MSPVR-i seedetraktitüsistuste riskirühm (üks või mitu järgmist tunnust)

- 1) vanus üle 65 eluaasta
- 2) varasem seedetraktihaavand või -verejooks
- 3) samaaegne antikoagulant- või steroidravi
- 4) MSPVR-i suur annus
- 5) erinevate MSPVR-ide samaaegne kasutamine
- 6) raske kaasuv haigus

Valu ja põletiku ravi MSPVR-i seedetraktitüsistuste riskirühma haigel

- a) mitteatsetüleeritud salitsülaadid
- b) selektiivne COX-2 inhibiitor
- c) MSPVR koos gastroprotektiivse ravimiga (prootonpumba inhibiitor või suures annuses H₂-blokaator või suukaudne prostaglandiini analoog)
- d) glükokortikosteroid intraartikulaarselt
- e) opiaadid ja adjuvandid

MSPVR-i ja selektiivse COX-2 inhibiitori ekstraintestinaalsed suhtelised vastunäidustused

- 1) südame paispuudulikkus
 - 2) nefrootiline sündroom
 - 3) seerumi kreatiniinisaldus üle 220 µmol/l
 - 4) maksatsirroos
-

3.1.2. Glükokortikosteroidid

3.1.2.1. GKS on näidustatud suure aktiivsusega RA korral suukaudselt, intraartikulaarselt või intravenoosse boolusena (pulssravi). GKS-ide depoopreparaatide intramuskulaarne süsteväki ei ole põhjendatud. GKS-ravi alustab reumatoloog.

3.1.2.2. Väikses annuses GKS pidurdab liigesekahjustust ja avaldab seega haigust modifitseerivat toimet. Tavaliselt kasutatakse suukaudses ravis kuni 10 mg prednisolooni või selle ekvivalenti päevas. GKS-i kasutatakse RA ravi alguses või ägenemise korral lühiaegselt 3–6 kuu jooksul nn ravisillana (*bridge therapy*) – seni, kuni avaldub HMR-i toime. RA ägenemiste korral piisab enamasti suukaudsest GKS-ravist vähenevas annuses, kuid osa RA-haigetest vajab suukaudset püsiravi GKS-iga. Soovitav on annustada GKS ühekordse varahommikuse doosina.

3.1.2.3. RA ägenemise korral on intra- ja periartikulaarsed GKS-i injektsioonid efektiivsed ja ohutud, kui neid teeb kogunud arst nõuetekohastes tingimustes. Vajadus liigesesüstide

järele võib viidata vajadusele tõhustada haigust modifitseerivat ravi. Kui korduv süsteravi ühes ja samas liigeses ei ole küllaldaselt leevendanud turset ja valu, võib kaaluda kirurgilist ravi.

3.1.2.4. RA suure aktiivsuse ja liigesvistseraalse vormi korral on näidustatud intravenoosne pulssravi GKS-iga (500–1000 mg metüülprednisolooni veeniinfusioonina füsioloogilises lahuses kolmel järjestikusel päeval).

3.1.2.5. GKS-ravi soodsat toimet tuleb alati kaaluda, arvestades võimalikke kõrvaltoimeid, nagu osteoporoos, hüpertensioon, vedelikupeetus, kehakaalu lisandumine, hüperglükeemia, katarakt, naha troofikahäired, düslipideemid ja varajane ateroskleroos. Neid kõrvaltoimeid tuleb arvestada ja haiget nendest informeerida enne GKS-ravi alustamist. Pikaajalise GKS-ravi annus peab olema minimaalne; paljudele haigetele piisab <10 mg prednisoloonist või selle ekvivalentist päevas.

3.1.2.6. Juba annuses 5 mg päevas suurendab prednisoloon osteoporoosiriski, mis on niigi RA tõttu suurenenud. Kõigil RA-haigetel, kellele kavandatakse üle 3-kuulist GKS-ravi, tuleks mõõta luu mineraalne tihedus DEXA meetodil enne GKS-ravi alustamist. Kõik steroidravil RA-haiged peavad tarvitama päevas 1500 mg kaltsiumit (sh toidukaltsium ja toidulisandid) ning 400–800 RÜ D₃-vitamiini. Kui GKS-i tarvitava haige luutiheduse T-skoor on ≤-1,5 SD, tuleb alustada osteoporoosi ravi.

3.1.2.7. RA-ravi GKS-iga alustab reumatoloog. Ei ole lubatud ordineerida GKS-i haigetele, kellele kahtlustatakse RA-d, enne reumatoloogi konsultatsiooni, sest GKS võib oluliselt muuta haiguse kliinilist pilti ja laboratoorset leidu ning raskendada RA diagnoosimist.

3.1.3. Haigust modifitseeriv ravi

3.1.3.1. HMR-i tuleb alustada kohe, kui RA on diagnoositud ja puuduvad vastunäidustused (tabel 8). HMR on kõige efektiivsem alustatuna haiguse esimese 12 nädala (väga varajane RA) või 2 aasta (varajane RA) jooksul (nn terapeutiline aken). HMR-i alustamine kohe pärast RA diagnoosimist aeglustab liigesekahjustuse teket ja annab hea kliinilise ja funktsionaalse tulemuse. HMR-i alustamisega viivitamine mitu kuud põhjustab pöördumatu liigesekahjustuse. HMR-i alustab reumatoloog.

Tabel 8. RA haigust modifitseeriva ravi suhtelised vastunäidustused*

Aktiivne febrilne infektsioonhaigus
 Raske krooniline haigus maksa-, neerupuudulikkusega
 Pahaloomulised kasvaja
 Puudulik ravisoostumus
 Raske kognitiivne defitsiit

* igal üksikjuhul tuleb juhinduda haigust modifitseeriva ravi vajadusest ja sobivate ravimite valikul nende farmakokineetikast, -dünaamikast, koostoitest kaasuvate haiguste raviga ning dünaamilise kontrolli võimalustest.

3.1.3.2. Haigust modifitseerivate ravimite ja annuste valikul tuleb juhinduda RA ebasoodsa prognoosi markeritest (tabel 9), kulutüübist ja kliinilisest vormist, kaasuvatest haigustest ja füsioloogilistest seisunditest (nt rasedus, imetamine), vanusest, konkreetsete ravimite vastunäidustustest ning HMR-i varasemast kogemusest antud haigel.

Tabel 9. RA ebasoodsa prognoosi markerid

Demograafilised

noor iga

naissugu

Kliinilised

> 20 liigese turse

liigeseväliste kahjustuste olemasolu (reumatoidsõlmed, Sjögreni sündroom, episkleriit ja skleriit, interstitsiaalne kopsuhaigus, perikardiit, süsteemne vaskuliit, Felty sündroom)

liigesefunktsiooni raske puudulikkus, kõrge põletikuaktiivsus haiguse alguses

Laboratoorsed

ESR-i oluline kiirenemine, CRV sisalduse oluline suurenemine

RF positiivne suures tiitris

HLA-DR4+

3.1.3.3. Esmavalikus on soovitatav mono- või kombineeritud teraapias eelistada metotreksaati (MTX), sulfasalasiini (SSZ), hüdroksüklorokiini (HCQ); järgnevalt tulevad monoteraapiana ja/või kombinatsioonides arvesse tsüklosporiin A (CyA), asatiopriin (AZA), leflunomiid (LEF), tsüklofosfamiid (CP), kloorambutsiil (CHL), intramuskulaarsed ja suukaudsed kullapreparaadid; bioloogilised ravimid (infliksimab, etanertsept, anakinra jt). Efektivsemaks peetakse kombineeritud HMR-i. Kõigil haigust modifitseerivatel ravimitel (tabel 10) on oma spetsiifiline ohuprofiil ja seireõuded (tabel 11).

Tabel 10. RA haigust modifitseerivad ravimid

Toimeaine, lühend	Preparaat	Ravimivorm*, suurus	Doos
A. Immunomoduleerivad ravimid			
sulfasalasiin (SSZ)	Salazopyrin	T 500 mg	Alustada 0,5 x 1, lisades 0,5 nädalas, kuni 1,0 x 2–3
hüdrosüklorokiin (HCQ)	Plaquenil	T 200 mg	200–400 mg/die
	Oxiclorin	T 100 mg; 300 mg	
D-penitsillamiin (DPA)	Rhumantin	T 150 mg	Alustada 150 mg/die, lisades 150 mg/die 4–8 nädalaga, kuni 450...750 mg/die
aurotiomalaat (ATM)	Tauredon	S 25 mg/ml; 50 mg/ml	Testannus 5, 10, 25 mg nädalas, hiljem 25–50 mg nädalas i/m, kuni manustatud 1 g; hiljem 10–50 mg 2–4 nädala järel
	Myochrysin		
auranofiin	Ridaura	T 3 mg	3 mg x 2
minotsükliin**		T 100 mg	100 mg x 2
podofülloksiin**	Rheumacon	K 50 mg	Alustatakse 50 mg x 2(3); jätkatakse 100 mg (2 kapslit) x 3
B. Immunosupressiivsed ravimid			
metotreksaat (MTX)	Trexan	T 2,5 mg;	5–25 mg nädalas p/o ühe hommikuse annusena või 12 t intervalliga doosi jagades või i/m, alustades 7,5 või 10 mg nädalas. Soovitav on kõrvaltoimete ennetamiseks lisada sõltuvalt treksaani annusest 5–75 (15) mg fool- või foliinhappet, mitte vähem kui 6 tundi pärast hommikust treksaani annust
		S 2,5 mg/ml; 25 mg/ml	
	Methotrexate	S 25 mg/ml	Võib kasutada i/m või s/c 20–25 mg nädalas.
azatiopriin (AZA)	Imuran	T 25 mg; 50 mg	50 mg x 2–3; 1,25–3,0 mg/kg/die
leflunomid** (LEF)	Arava	T 10 mg; 20 mg; 100 mg	3 päeva 100 mg x 1; edasi 10–20 mg x 1
tsüklosporiin-A (CyA)	Samdimmun Neoral	T 25 mg; 50 mg; 100 mg	2,5–5 mg/kg/die, alustades 2,5 mg/kg/die 2 doosina intervalliga 12 h, doosi suurendamine 0,5 mg/kg/die kaupa iga 2–4 nädala järel kuni kliinilise efektini, maksimaalse annuse saavutamiseni või kõrvaltoimete tekkeni. Kui S-kreatiniinisaldus on rohkem kui 1 analüüsis suurenenud > 30%, vähendada annust 25–50%. Kui tekib ravile allumatu hüpertensioon, tuleb ravi CyA-ga lõpetada
kloorambutsiil (CHL)	Leukeran	T 2 mg	2–6 mg/die; 0,1–0,2 mg/kg/die
tsüklofosfamid (CP)	Endoxan	T 50 mg; P 200, 500, 1000 mg/viaal	p/o 1–2 mg/kg/die; IV pulss 500–1000 mg/m ² 1 kord kuus 3–6 kuu jooksul, edasi 1 kord iga 1,5; 2 ja 3 kuu jooksul
	Syklofosfamid	T 50 mg; P 200, 1000 mg/viaal	
C. Bioloogilised ravimid ja protseduurid			
infliksimab	Remicade	P 100 mg/viaal	Samaaegselt metotreksaadiga; 3–10 mg/kg/die i/v infusioon, korrata 2, 6, 8 nädala järel, edasi iga 8 nädala järel või 3–5 mg/kg/die iga 4 nädala järel
etanertsept**	Enbrel	P 25 mg/viaal	25 mg s/c 2 korda nädalas
anakinra**	Kineret	injektor 100 mg	1–2 mg/kg/die; 100 mg s/c iga päev
adalimumab	Adalimumab	injektor või viaal S40 mg (0,8 ml)	40 mg s/c iga 2 nädala järel või iga nädal
stafüllokoki proteiin A immunoabsorptsioon**	Prosorba		1 x nädalas 12 nädala jooksul
plasmaferees			2 korda nädalas, 3–6 protseduuri, 1,5–2 (mitte üle 3) l plasma eemaldamine ühel seansil ja selle mahu asendamine i/v albumiini või vereasendajatega
rekombinantne (α-, γ-) interferoon		1–9 mln TÜ	Esimesel kuul ülepäeviti, hiljem 1 kord nädalas (1–3 mln TÜ)

* T – tablett; S – lahus; P – pulber

** 2003. a juuli seisuga ei ole Eestis kasutusel

Tabel 11. Haigust modifitseerivate ravimite kõrvaltoimete seire

Ravim	Toksilised toimed ¹ ja sagedamad kõrvalnähud	Uuringud enne ravi alustamist	Monitoring		
			Haige kliiniline jälgimine	Analüüsid	Monitoringu sagedus
Hüdroksüklorokiin HCQ	Maakula kahjustus Isutus, iiveldus, kõhuvalu, lööve, psoriaasi ägenemine jt	Kliiniline veri ³ , SR, CRV, kreatiniin >40-aastaselt silmad	Visuse muutused, fundoskoopia nägemisväljad	Kliiniline veri, SR, CRV	analüüsid: 3–6 kuud silmad: silmavaevuste korral 6–12 kuud; kaebusteta: silmaarsti visiit 5 a pärast ravi algust, seejärel 2 a; ravi >10 a: 1 a
Sulfasalasiin SSZ	Müelosupressioon Iiveldus, kõhuvalu, peavalu, lööve jt	Kliiniline veri ³ , Lk valem ALT, kreatiniin, U- Valk	Lööve, fotosensitiivsus müelosupressiooni tunnused ²	Kliiniline veri ³ , SR, CRV ALT, U- Valk	2 kuu jooksul: 2–3 näd 2 kuu jooksul SR, CRV: 1 kuu Hiljem: 2–3 kuud
Metotreksaat MTX	Müelosupressioon, maksa-, kopsufibroos Iiveldus, kõhuvalu, stomatiit, diarröa, osaline alopeetsia jt	Kliiniline veri ³ , Lk valem Kopsude auskult ja Rõ ALT, AST, kreatiniin; HBV, HCV seroloogia (riskigrupil)	Müelosupressiooni tunnused ² ; kopsudel kuivad räginald, kõha, restriktiivne hingamispuudulikkus, iiveldus, oksendamine, lümfadenopaatia	Kliiniline veri ³ , Lk valem, ALT, (AST) SR, CRV Kreatiniin Märkus. ALT soovitatav <100 U/l	2 kuu jooksul: 2–3 näd 2 kuu jooksul SR, CRV: 1 kuu Hiljem: 2–3 kuud Kreatiniin: 6 kuud
Intramuskulaarne kuld	Müelosupressioon, proteiinuuria Sügelev nahalööve, stomatiit jt	Kliiniline veri ³ , uriin, kreatiniin	Müelosupressiooni tunnused ² ; tursed, lööve; kõhulahtisus, haavandid suus	Kliiniline veri, sh trombotsüüdid uriin (U- Valk)	2 kuu jooksul: 1 nädal; hiljem iga 1–3 süste järel; U- Valk soovitatavalt iga süste eel
Suukaudsed kullapreparaadid	Müelosupressioon, proteiinuuria Sügelev nahalööve, stomatiit jt	Kliiniline veri ³ , uriin, kreatiniin	Müelosupressiooni tunnused ² ; tursed, lööve; kõhulahtisus, haavandid suus	Kliiniline veri ³ , uriin (U- Valk)	2 kuu jooksul: 2–3 nädal; järgmise 2 kuu jooksul: 4 näd; hiljem iga 3 kuu järel
D-penitsillamiin	Müelosupressioon, proteiinuuria, Goodpasture'i sündroom, maksakahjustus, müasteenia, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, maitsetunde muutus, nahalööve, stomatiit jt	Kliiniline veri ³ , SR, CRV, ALT, kreatiniin, ANA, U- Valk	Müelosupressiooni tunnused ² ; tursed, lööve	Kliiniline veri ³ , uriin (U- Valk), SR, CRV ANA	2 kuu jooksul: 2–3 nädal, hiljem 3 kuud ANA: 6 kuud
Asatiopriin AZA	Müelosupressioon, hepatotoksilisus, lümfoproliferatiivsed häired ; iiveldus, kõhuvalu, lööve, alopeetsia, palavik jt	Kliiniline veri ³ , kreatiniin, ALT	Müelosupressiooni nähud ²	Kliiniline veri ³ , ALT, SR, CRV	2 kuu jooksul: 2–3 nädalat (SR ja CRV ravi algul iga kuu), hiljem 2–3 kuud
Leflunomiid LEF	Müelosupressioon, hepatotoksilisus; diarröa, iiveldus, kõhuvalu, lööve, osaline alopeetsia, kaalulangus	Kliiniline veri ³ , ALT, kreatiniin	Müelosupressiooni nähud ²	Kliiniline veri ³ , ALT, SR, CRV	2 kuu jooksul: 2–3 nädalat (SR ja CRV ravi algul iga kuu), hiljem 2–3 kuud
Tsüklofosfamiid CP	Müelosupressioon, müeloproliferatiivsed häired, malignus, hemorraagiline tsüstiit; iiveldus, kõhuvalu, osaline alopeetsia, menstruaaltsükli häired jt	Kliiniline veri ³ , uriin (U- Valk, U-erütrotsüüdid), kreatiniin, ALT	Müelosupressiooni nähud ² , hematuuria	Kliiniline veri ³ , ALT, uriin, SR, CSR	2 kuu jooksul: 2–3 nädalat (SR ja CRV iga kuu), hiljem 1–3 kuud
Kloorambutsiil CHL	Müelosupressioon, müeloproliferatiivsed häired, malignus ; kõhuvalu, osaline alopeetsia, menstruaaltsükli häired jt	Kliiniline veri ³ , uriin, kreatiniin, ALT	Müelosupressiooni nähud ²	Kliiniline veri ³ , ALT, SR, CRV	2 kuu jooksul: 2–3 nädalat (SR ja CRV iga kuu), hiljem 1–3 kuud
Tsüklosporiin A CyA	Neerupuudulikkus, aneemia, hüpertensioon ; treemor, hüpertrihhoos, iiveldus, väsimus jt	Kliiniline veri ³ , uriin, ALT, kreatiniin, S-K, S-Mg, vererõhk,	Turse, vererõhk iga 2 nädala järel kuni püsianuseeni, seejärel iga kuu	Kreatiniin Kliiniline veri ³ , kaalium, kreatiniin, ALT, SR, CSP	Kreatiniini kontroll alguses 1–2 nädala järel 2 kuu jooksul (kuni doos stabiilne) Hiljem 1–3 kuud
Infliksimab	Varajane ja hiline allergiline reaktsioon, immunosupressioon ; sügelus, peavalu, hüpotensioon, urtikaaria, iiveldus, kõhuvalu jt	Kliiniline veri ³ , SR, CRV, ALT, kreatiniin, ANA, nDNA, ACLA	Infektsioonid, allergilised nähud	Kliiniline veri ³ , SR, CRV ANA, (nDNA, ACLA)	Iga infusiooni eel 2 korda aastas
Etanertsept	Immunosupressioon ; ärritusnähud süstekohal	Kliiniline veri ³ , SR, CRV, ALT, kreatiniin, ANA, nDNA, ACLA	Infektsioonid, allergilised nähud	Kliiniline veri ³ , SR, CRV ANA, (nDNA, ACLA)	2–3 kuud 2 korda aastas
Anakinra	Müelosupressioon , infektsioonid, allergia, ärritusnähud süstekohal	Kliiniline veri ³ , SR, CRV, ALT, kreatiniin, (ANA, nDNA, ACLA)	Infektsioonid, allergilised nähud	Kliiniline veri ³ , SR, CRV, kreatiniin	1–3 kuud

1 – toksilised toimed: potentsiaalsed ohtlikud toksilised toimed, mida on võimalik monitoringuga avastada enne, kui need kliiniliselt avalduvad, esitatud on toksilisus, mis on piisavalt sage, et õigustada monitoringut

2 – müelosupressiooni tunnused: palavik, infektsioon, veritsus, verejooksud, aneemia

3 – kliiniline veri: hemoglobiin, hematokrit, erütrotsüüdid, trombotsüüdid, leukotsüüdid, leukotsüütide valem

3.1.3.4. RA bioloogilised ravimid

- 3.1.3.4.1.** RA bioloogiliste ravimite hulka kuuluvad TNF- α ja IL-1 blokeerivad ained (infliksimab, etanertsept, adalimumab, retuksimab, anakinra jt). Nende ravimite õigeaegne ja küllaldane kasutamine võimaldab ennetada liigesekahjustust (erosioone), säilitada töövõimet ja ära hoida invaliidistumist ning säästa tervishoiukulutusi pikemas perspektiivis.
- 3.1.3.4.2.** Bioloogiline ravi (BR) on näidustatud haigetele, kellel tavapärane kombineeritud HMR, sh MTX annuses vähemalt 15, soovitatavalt kuni 25 mg nädalas, on osutunud ebaefektiivseks, kõrvaltoimete tõttu halvasti talutavaks või on vastunäidustatud, ning püsib RA kõrge aktiivsus. On kasutatud järgmisi bioloogilise ravi näidustuse kriteeriume: > 6 turses liigest, > 6 valusat liigest, hommikune liigesejäikus > 35 min, ESR > 30 mm/h ja/või CRV > 28 mg/l.
- 3.1.3.4.3.** BR, manustatuna adekvaatses annuses ja küllaldase sagedusega, peaks 12 nädala jooksul tagama haiguse aktiivsuse olulise ja dokumenteeritava paranemise. Ravitulemust (soovitatavalt DAS28), sh HAQ-DI, patsiendi globaalne VAS, valusate liigeste arv jt, tuleks mõõta 8–12 nädala järel.
- 3.1.3.4.4.** BR-i jätkatakse, kui see 12 nädalaga on EULAR-i ravitulemuse kriteeriumite kohaselt (vt lisa 1) osutunud efektiivseks; kui mitte, siis see ravi katkestatakse. Ebaküllaldase ravitulemuse korral võib anda paremat efekti BR-i annuse või manustamissageduse suurendamine, täiendava haigustmodifitseeriva ravimi lisamine või asendamine. Ei ole küllaldaselt andmeid TNF- α ja IL-1 blokaatorite üheaegse kasutamise ohutuse ja tulemuslikkuse kohta.
- 3.1.3.4.5.** BR-i vastunäidustuseks on rasked kroonilised infektsioonid (sh tuberkuloos, infektsioosne artriit, abstsess, osteomüeliit, sepsis, süsteemsed seenhaigused, Listeria-nakkus jt). Ei ole küllaldaselt andmeid BR-i ohutuse kohta raseduse, rinnaga toitmise, kroonilise C-hepatiidiga, varem ravitud maliigsete haiguste ning kroonilise kardiovaskulaarse puudulikkuse korral.
- 3.1.3.4.6.** BR-i alustatakse konsiiliumi korras spetsialiseeritud osakonnas. Bioloogilisel ravil haigete jälgimine toimub spetsialiseeritud osakondade juures.

3.2. Kirurgiline ravi

- 3.2.1.** Kuni 1/3 RA-haigetest vajab kirurgilist ravi. Eesti vajadus RA-haigete operatiivseks raviks on praegu 3600–3700 operatsiooni aastas, mis moodustab 1/3 kõigist traumatoloogilistest ja ortopeedilistest operatsioonidest. RA kirurgilise ravi maht sõltub oluliselt sellest, kui efektiivselt on kasutatud haigust modifitseerivat ravi raske liigesekahjustuse ennetamiseks. Kaasaegse HMR-i rakendamisega on RA kirurgilise ravi vajadus vähenenud.
- 3.2.2.** RA kirurgilise ravi näidustused on järgmised: resistentne sünoviit, bursiit või tenosünooviit, mis ei ole allunud konservatiivsele ravile; pikaajaline valusündroom; liigese deformatsioon ja funktsioonihäire; kõõluste rebenemine või selle oht; perifeersete närvide kompressioon või selle oht; lülisamba ebastabiilsus müelopaatia kujunemisega või selle oht.
- 3.2.3.** RA kirurgiline ravi hõlmab 5 gruppi operatsioone: 1) kõõluste ja liigeste sünovektoomiad; 2) kõõluste rekonstruktiivsed operatsioonid ja luude osteotoomiad; 3) artrodesid e liigeseid jäigastavad operatsioonid (teostatakse väikestel ja keskmistel liigestel, suurtel liigestel kasutatakse äärmiselt harva); 4) kraniovertebraalliidust ja lülisammast stabiliseerivad operatsioonid; 5) artroplastikad (operatsioonid, millega taastatakse liigese liikuvus), sh kõik liigeste endoproteesimise operat-

sioonid. Uued proteesimaterjalid ja tsemendid proteesi fikseerimiseks on võimaldanud edukamalt ära hoida proteesi aseptilist lõtkumist ja on pikendanud liigeste totaalproteeside eluiga RA-haigetel.

3.2.4. Kirurgilise sünovektoomia alternatiiviks on keemiline või radiosünovektoomia.

3.2.5. Preoperatiivne funktsionaalne staatus on lõikusjärgse paranemise ja funktsionaalse iseisvuse oluline determinant. Funktsionaalset paranemist soodustab preoperatiivse funktsionaalse staatuse optimeerimine ja varajane kirurgiline sekkumine. Pre- ja postoperatiivne ravi-meeskond peaks hõlmama RA kirurgilises ravis kogenud personali. Reumatoidartriidihaigete kirurgiline ravi peab olema koondunud spetsialiseeritud reumakeskustesse.

3.2.6. 1–2 nädalat enne lõikust on soovitatav lõpetada ravi mitteselektiivsete COX-inhibiitoritega (tavapäraste mittesteroidsete põletiku- ja valuravimitega), et ennetada hemorraagilisi tüsistusi. HMR-i võib pre- ja perioperatiivselt jätkata; soovitatav on vähendada immuunsupressiivsete ravimite doose perioperatiivselt paari nädala jooksul. Suure infektsiooniriskiga ja diagnoositud infektsioonidega RA-haigetel on tsütostaatiline ravi perioperatiivselt vastunäidustatud. Oluline on jätkata GKS-i perioperatiivselt neil haigetel, kes on steroidisõltuvad; operatsioonistressi tõttu võib tekkida vajadus suurendada GKS-i doosi operatsiooni ajal ja järel.

3.3. Koolitus ja taastusravi (tabelid 12 ja 17)

3.3.1. Koolitus ja taastusravi algavad kohe RA alguses ja kestavad kogu elu. Ravieesmärkide saavutamiseks ja liigesetalitluse säilitamiseks on oluline juhendada haigeid liigeste kaitsmisel, jõukulu säästmises, kodus liikumisravis, mis hõlmab nii liikuvus- kui jõuharjutusi. Füüsikaline teraapia ja tegevusteraapia on abiks toimetulekuraskustega patsientidele. Regulaarne osalemine dünaamilistes ja aeroobsetes treeningutes parandab liigeste liikuvust, aeroobset võimekust ja psühholoogilist heaolu, suurendamata väsimust või liigesevaevusi. Liigese põletiku ägenemise korral on abi külmaaplikatsioonidest ja lühiaegsest lokaalsest immobilisatsioonist.

Tabel 12. RA taastusravi komponendid

Koolitus ja nõustamine

Välised abivahendid (liigesetoad, tugisidemed jm)

Liikumisravi

- liikuvust prandavad harjutused
- lihastreening (isomeetriline, isotooniline)
- aeroobne treening (sh vesivõimlemine)

Tegevusteraapia (*occupational therapy*)

Massaaž

Välispidine ravi

- külmaaplikatsioonid (ägenemiste korral)
- soojusravi (osokeriit-, savimähised)
- transkutaanne elektroneurostimulatsioon e TENS

Vesiravi

- vesivõimlemine
- veealune massaaž
- mineraalveevannid

Mudaravi

- 3.3.2.** Soodsat toimet avaldab profileeritud sanatoorne kuurortravi, kus kasutatakse ära Eesti kohalikke looduslikke raviressursse (ravimuda, mere- ja mineraalvesi jm) ning kuhu koondatakse mittemedikamentoossed ravivõtted ja koolitusprogrammid. Nii nagu RA medikamentoossetes ravis, on ka taastusravis oluline küllaldane kogemus töös reumatoidartriidihaigetega. Seetõttu on vajalik RA-haigete spetsialiseeritud ravikeskuste väljaarendamine Eestis ning regulaarsete raviprogrammide võimaldamine RA-haigetele.
- 3.3.3.** Kompetentse taastusravi eelduseks on interdistsiplinaarne ravimeeskond (reumatoloog, taastusarst, ortopeed, õed, füsioterapeut, tegevusterapeut, sotsiaaltöötaja, koolitaja, psühholoog jt).
- 3.3.4.** Reumatoloogidel, teistel arstidel ja nende kaastöötajatel on tähtis osa patsiendi ja tema perekonna haigusealases koolituses ja toetuses pikaajalise ravi vältel. Koolitus hõlmab loenguid, seminare ja õppusi. Koolituse läbiviimisest võtavad osa patsientide organisatsioonid.

3.4. Komplementaarsed ja alternatiivsed teraapiad

Komplementaarsete ja alternatiivsete teraapiate (akupunktuur, homöopaatia, toidulisandid jpt) toime RA aktiivsusele ja kulule ei ole leidnud veenvat tõendust; eri meetmete lühiaegne platseebotoime võib olla soodus. Refleksoteraapia võib esile kutsuda RA ägenemise. Umbes 1/3 haigetel on RA aktiivsus mõnevõrra mõjustatav dieediga; mõnedel haigetel on osutunud efektiivseks näiteks piima, nisu, punase liha, suhkru, kohvi, alkoholi, tomati ja/või spinati elimineerimine dieedist. RA aktiivsusele võib mõjuda soodsalt lihavaene ja oliivõli-, puu- ning köögiviljarikas, nn Vahemere dieet (suure polüküllastamata rasvhapete, mikroelementide ja antioksüdantide sisaldusega). Koormusvaba dieetteraapia (ravipaast) lühiaegselt vähendab põletikuaktiivsust, kuid ei oma RA ravis iseseisvat tähendust. Dieetravi sobib täienduseks RA medikamentoossetele ravile üksikutel patsientidel. Dieetravi ega teised komplementaarsed teraapiad ei asenda haigust modifitseerivat ravi ja neil puudub liigesekahjustust pidurdav tõestatud toime.

3.5. RA ravi eri olukordades**3.5.1. Reumatoidartriidi ägenemine**

- 3.5.1.1.** RA ägenemine viitab vajadusele tõhustada või muuta haigust modifitseerivat ravi; järjestikune liigesepõletiku ägenemine ühes ja samas liigeses tõstatab kirurgilise ravi küsimuse (sünovektoomia; artroplastika vm).
- 3.5.1.2.** RA ägenemist on otstarbekas kupeerida glükokortikosteroidiga intraartikulaarselt või peroraalselt; raskekujulise ägenemise ja RA liigesvistseraalse vormi korral on näidustatud intravenoosne pulssravi glükokortikosteroidiga.

3.5.1.3. RA ägenemise korral võib kasutada plasmafereesi.

3.5.1.4. RA ägenemise korral on vajalik võimaldada haaratud liigestele lühiaegset puhkust ägenemise vaibumiseni; võib ka lisada külmaaplikatsioone.

3.5.1.5. RA ägenemise korral tuleb viivitamatult rakendada vastavat taastusravi (vt tabel 17).

3.5.2. Raviresistentne reumatoidartriit

3.5.2.1. RA on raviresistentne (refraktaarne), kui haigus ei allu suurtes annustes kombineeritud haigustmodifitseerivale ravile ja glükokortikosteroidravile.

3.5.2.2. Raviresistentse RA korral tulevad ravivõimalustena arvesse bioloogilised RA ravimid; intravenoosne immuunglobuliin; intravenoosne pulssravi ja/või suukaudne ravi tsüklofosfamiidiga; stafülokoki proteiin A immunoabsorptsioon; immunoablatsioon ja autoloogse hemopoeetilise tüviraku siirdamine.

3.5.2.3. Kui RA on raviresistentne ühes liigeses, tuleb esmajoones kaaluda selle liigese kirurgilist ravi, keemilist või radiosünovektoomiat.

3.5.3. Sekundaarne amüloidoos

Sekundaarne amüloidoos on püsivalt kõrge aktiivsusega RA tüsistus. Sekundaarset amüloidoosi diagnoositakse histoloogiliselt (subkutaanse rasvkoe, soole- või neerubiopstaadist). Sekundaarse amüloidoosi korral on RA raviks soovitatud eelistada alküülivaid tsütostaatikume (kloorambutsiil) ning bioloogilisi ravimeid.

3.5.4. Reumatoidartriidi ravi raseduse ja rinnaga toitmise ajal

3.5.4.1. Rasedusega seotud hormonaalsed nihked mõjuvad RA kulule raseduse ajal soodsalt; RA kaldub ägenema pärast sünnitust. Rasedatele ei tohi määrata MSPVR-i viimasel trimestril (6–8 nädalat enne sünnitust). Intraartikulaarne ega väikses annuses (≤ 10 mg) suukaudne GKS ei ole vastunäidustatud. GKS-i pulssravi on raseduse ajal lubatud ainult ema elulistel näidustustel. Fertilses eas naistele on näidustatud efektiivne kontratseptsioon enamiku haigust modifitseerivate ravimite tarvitamise vältel. Kullapreparaate, HCQ-d ja SSZ-i võib kasutada raseduse ajal vajaduse korral; tungiva näidustuse korral on raseduse ajal lubatud ka AZA; teiste HMR-ide manustamine tuleb lõpetada 3 kuud enne rasestumist. LEF-i manustamine tuleb enne rasestumist ja rasestumise korral lõpetada ning läbi teha väljauhtmine kolestüramiiniga. Naistele, kes enne rasestumist on tarvitanud MTX-i, tuleks raseduse vältel ordineerida foolhapet 5 mg päevas, et vältida lootel neuraalset defekti. Reumatoidartriidiga naise rasestumise korral tuleb arvestada, et ravimata põletik kahjustab loote arengut ning seetõttu tuleb ka raseduse ajal rakendada adekvaatseid meetmeid RA raviks.

3.5.4.2. Rinnaga toitmise ajal ei ole MSPVR-ide kasutamine lubatud, sest prostaglandiinide sünteesi pärssides võivad need kahjustada lapse arengut. Erandina võib kasutada lühitoimelisi MSPVR-e (nt ibuprofeen, ketoprofeen). Rinnaga toitmise ajal on lubatud kasutada GKS-e (soovitatav <10 (20) mg päevas) ning HCQ-d ja SSZ-i võib kasutada ettevaatusega. Nii lühitoimelist MSPVR-i kui ka GKS-i on soovitatav manustada mitte hiljem kui 4 tundi enne järgmist imetamist (eelmise imetamise lõpul).

3.5.5. Juveniilne krooniline artriit

Juveniilse kroonilise artriidi (JKA) medikamentoosne ravi täiskasvanutel ei erine reumatoidartriidi ravist. Haiguse varajasest algusest (enne 16. eluaastat) tingituna esineb JKA-haigetel mitmeid haiguse kulu iseärasusi (luude, liigeste ja jäsemete ebaühtlane areng, artroplastika vajadus suhteliselt nooremas eas, lülisamba sagedam haaratus, varajase sekundaarse amüloidoosi oht haiguse suure aktiivsuse korral, varajane puue ja sellega seonduvad adaptatsioonistrateegiad).

3.5.6. Reumatoidartriidi ravi vanuritel

Vanematel patsientidel (>65 eluaastat) esinevad vanusest tingitud organimuutused, mis alati ei avaldu kliiniliselt, kuid suurendavad ravimite kõrvaltoimete tõenäosust. MSPVR-e ja HMR-e, eriti tsütostaatilisi ravimeid tuleks vältida väljendunud maksa- ja neerupuudulikkusega patsientidel. Südame- ja neerupuudulikkuse korral on MSPVR ja selektiivsed COX-2 inhibiitorid suhteliselt vastunäidustatud. Vanuritel on suurem risk MSPVR-idest tingitud seedetraktitüsistuste tekkeks. Nii MSPVR-i kui GKS-i osas tuleb kasutada minimaalseid toimivaid annuseid; suukaudse steroidravi alternatiiv on liigesesüstid. Liigeste süstimisel tuleb piirata GKS-i ja lokaalanesteetikumi annust võimalike kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tõttu. Soovitav on ravile lisada kaltsiumipreparaadid ja D₃-vitamiini preparaadid. HMR-idest on osutunud suhteliselt ohutumaks suukaudsed kullapreparaadid (auranofiin) ja SSZ. Hüdroksüklorokiin eeldab silmade kontrolli. Metotreksaati on võimalik kasutada kõige väiksemas toimivas annuses. AZA kasutamise kohta vanemaealistel on vähe uuringuid; allopurinool takistab AZA ekskretsiooni, koosmanustamise puhul tuleb AZA doosi vähendada 50–75%. HMR-i toksilisus suureneb maksa- ja neerupuudulikkusega. Kaasuvate haiguste medikamentoosse ravi puhul tuleb arvestada interaktsioone antireumaatiliste ravimitega.

3.5.7. Raviresistentne valu (R52.1)

Kui RA-haigel adekvaatsele HMR-ile vaatamata püsib krooniline raviresistentne valu vastuvõetamatul määral, MSPVR ja selektiivsed COX-2 inhibiitorid on ebaefektiivsed või vastunäidustatud ja kirurgiline ravi on vastunäidustatud või oluliselt viibib ja puuduvad kroonilise opiaatravi vastunäidustused (sõltuvusseisundid, puudulik ravisoostumus, talumatus), tulevad arvesse opiaadid. Eelistada tuleks suukaudseid pikatoimelisi ravimivorme valuredeli alusel; suure ravimikoormuse korral tuleb esmavalikuna arvesse transdermaalne fentanüül. Pikaajalist opiaatravi alustatakse ainult konsiiliumi otsusega; konsiiliumi kuuluvad anestezioloog-valuraviarst, reumatoloog ja ortopeed. Kroonilist opiaatravi viivad läbi anestezioloog-valuraviarst ja/või reumatoloog. Kaks korda aastas otsustatakse opiaatravi jätkamine konsiiliumi korras.

3.5.8. Remissioon

Remissiooni diagnoosimisel on otstarbekas juhinduda Ameerika Reumatoloogia Assotsiatsiooni 1981. a remissioonikriteeriumitest (tabel 13) ja/või EULAR-i remissioonikriteeriumitest (DAS28 < 2,6; vt lisa 1). HMR-i enneaegsel katkestamisel võib reumatoidartriit ägeneda ja allub hiljem halvemini ravile.

Tabel 13. Ameerika Reumatoloogia Assotsiatsiooni RA remissiooni kriteeriumid (1981)

≥ 5 järgmist kriteeriumit peavad olema täidetud vähemalt 2 järjestikuse kuu jooksul

Hommikune liigesejäikus ≤ 15 min

Pole väsimust

Pole liigesevalu (anamneesis)

Pole liigeste hellust või valulikkust liigutustel

Pole pehme koetunnet liigestel või kõõlusetuppedel

ESR: meestel < 30 mm/h

naistel < 20 mm/h

4. Reumatoidartriidi ravi korraldamine (joonis 2)

4.1. Esmatasandi arsti ja reumatoloogi koostöö

4.1.1. Suunamine reumatoloogile

Edukas RA ravi eeldab esmatasandi arsti (perearsti) ja reumatoloogi tihedat koostööd. Oluline on, et perearst suunaks viivitamatult reumatoloogile kõik esmase RA kahtlusega haiged, varem diagnoositud RA-ga haiged, kes mingil põhjusel ei saa haigust modifitseerivat ravi, ja RA ägenemisega ning HMR-i kõrvaltoimetega haiged. Kõik RA-haiged vajavad pikaajalist suunamist reumatoloogile. Iga RA-haige peaks kohtuma reumatoloogiga vähemalt kaks korda aastas.

4.1.2. Esmane ravi

Esmaseks valuraviks on perearstil soovitatav kasutada MSPVR-i või seedetraktitüsistuste riskirühma haigetel koksiiibe. Oluline on vältida GKS-ravi alustamist enne reumatoloogi konsultatsiooni, sest GKS võib oluliselt muuta haiguse kliinilist pilti ja laboratoorset leidu ning raskendada RA diagnoosimist.

4.1.3. Uuringud

Perearst teeb enne reumatoloogile suunamist kõik esmatasandi pädevusse kuuluvad uuringud ja teavitab reumatoloogi patsiendi varem tehtud uuringutest ja diagnoositud haigustest ning läbiviidud lõikustest. Järgnevalt määrab reumatoloog, kui sageli peaks patsient läbima dünaamilise kontrolli ja külastama reumatoloogi. Dünaamiliseks kontrolliks vajalikud uuringud teostavad perearst ja reumatoloog omavahelisel kokkuleppel. Edaspidi osaleb perearst uuringutes, mis kuuluvad esmatasandi kompetentsi, ja reumatoloog keskendub eriarstlikele uuringutele (immunoloogia, pildiagnostika, tsütoloogia, histoloogia, mikrobioloogia jm). Dünaamiline kontroll (haiguse aktiivsuse ja ravi efektiivsuse hindamine ning ravikõrval-

toimete monitooring) ning haigust modifitseeriva ravi ordineerimine kuuluvad reumatoloogi kompetentsi.

4.1.4. Raviplaan (tabel 14)

Olles diagnoosinud RA, koostab reumatoloog iga-aastaselt uuendatava raviplaan, mis hõlmab RA medikamentoosse ravi, taastusravi, soovitusel ortopeediliseks kirurgiaks, dünaamilise kontrolli skeemi, sh reumatoloogi visiitide sageduse ja uuringute mahu esmatasandil. Reumatoloog väljastab perearstile pärast patsiendi esmast konsulteerimist ja hiljem vähemalt kord aastas konsultatsiooni otsuse, mis sisaldab diagnoosi, raviplaan ja ülevaadet teostatud uuringutest.

Tabel 14. RA raviplaan

Medikamentoosne ravi

Haigust modifitseeriv ravi: ravimid, annused

Valu ravi (MSPVR, sh koksiiidid; lihtanalgeetikumid jm)

(Glükokortikosteroidid)

(Osteoporoosi ravi jm)

Lokaalne ravi (ortoosid, välispidine ravi)

Taastusravi (komponendid, sagedus aasta jooksul, füsiaatri konsultatsioon)

Kirurgiline ravi (probleemide järjestus ortopeediliseks kirurgiaks, ortopeedi konsultatsioon)

Monitooring (uuringud, sagedus)

Vajadus suunata VEK-i töövõimekaotuse/ puude määramiseks

Reumatoloogi korduv konsultatsioon, konsultatsioonide sagedus

4.2. Dünaamilise kontrolli läbiviimine (vt tabelid 11 ja 15)

4.2.1. RA-haigete dünaamilise kontrolli viib läbi reumatoloog koostöös perearsti ja sisehaiguste arstidega. Raviresistentse ja komplitseeritud kuluga ning kombineeritud HMR-iga RA-haigete dünaamiline kontroll toimub spetsialiseeritud osakondade juures.

4.2.2. Kõiki RA-haigeid jälgitakse regulaarselt haiguse aktiivsuse, ravi efektiivsuse ning ravimite kõrvaltoimete suhtes sagedusega, mis sõltub haiguse aktiivsusest, kasutatavatest ravimitest ja muudest asjaoludest. Haiguse alguses või haigust modifitseeriva ravi muutmise korral toimuvad arstikülastused tavaliselt sagedusega iga 2–4 nädala järel esimese 2–3 kuu jooksul, hiljem iga 2–3 kuu järel ning iga ägenemise või HMR-i kõrvaltoime avaldumise korral.

4.2.3. Dünaamiline kontroll hõlmab kliinilist ja funktsionaalset staatust, laboratoorseid ja radioloogilisi uuringuid (vt tabel 15). Tavaliselt tehakse laboratoorsed uuringud – täielik vereanalüüs, SR, CRV, ALT – iga uue HMR-i lisamisel esimese 2–3 kuu jooksul iga 2–4 nädala järel, hiljem 2–3 kuu järel; mõnede haigust modifitseerivate ravimite monitooringul on erinõudeid. RA kvantitatiivseks monitoorimiseks võib kasutada mitmeid rahvusvaheliselt aktsepteeritud mõõdikuid; EULAR on soovitanud DAS28-skoori.

Tabel 15. RA aktiivsuse perioodiline hindamine

Igal visiidil tuleb hinnata haiguse aktiivsuse subjektiivseid ja objektiivseid tunnuseid

- Liigesevalu tugevus (visuaalsel analoogskaalal)
- Hommikuse liigesejäikuse kestus
- Väsimuse olemasolu
- Turses ja valusate liigeste arv
- Liikuvuse piiratus

Perioodiliselt tuleb hinnata haiguse aktiivsust või progressiooni

- Haiguse progressiooni ilmingud vaatlusel (liikuvuse vähenemine, ebastabiilsus, liigesetelje muutus ja/või deformatsioon)
- ESR ja CRV
- Haaratud liigeste radiograafia

Teised parameetrid ravi tulemuslikkuse hindamiseks

- Arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele
- Patsiendi üldhinnang haiguse aktiivsusele

Funktsionaalne staatus või elukvaliteet standardiseeritud küsimustike alusel

4.2.4. Dünaamilise kontrolli käigus tuleb otsustada, kas patsiendi seisundi muutused on tingitud RA ägenemisest, RA liigesevälistest kahjustustest ja tüsistustest, RA või muude kaasuvate haiguste raviks kasutatavate ravimite kõrvaltoimetest või võimalikest teistest, diagnoositud või veel diagnoosimata haigustest.

4.2.5. Dünaamilise kontrolli käigus tuleb pöörata erilist tähelepanu võimalike koldeinfektsioonide saneerimisele (krooniline tonsilliit, krooniline periodontiit, krooniline uroinfektsioon jt).

4.2.5. Soovitav on kõigil reumatoidartriidi haigetel täita reumaatilise haige päevikut, mis sisaldab teavet patsiendi isiku, haiguse, ravimite, dünaamilise kontrolli uuringute, liigesüsteete, statsionaarse ravi ja taastusravi kohta. Päevik on ühtlasi heaks teabeallikaks teravishoiutöötajatele, kes tegelevad RA-haige raviga.

4.3. Statsionaarne ravi

4.3.1. RA-haigete statsionaarne ravi toimub kõrgema etapi spetsialiseeritud osakondades (Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliinikus, Ida-Tallinna Keskhaiglas) ja võimaluse korral nendes siseosakondades, kus töötab reumatoloog.

4.3.2. Reumatoidartriidihaike suunatakse uuringuteks ja raviks statsionaari järgmistel näidustustel (tabel 16): haige üldseisundi halvenemine, organipuudulikkuse (sh liigese- ja siseorganipuudulikkuse) süvenemine (RA kõrge aktiivsus ja/või liigesevüsteraalne vorm; RA ägenemine komorbiidse patoloogia foonil); ambulatoorne ravi ebaefektiivne ja/või RA ägenemisest tingitud töövõimetus; komplitseeritud diferentsiaaldiagnostika (uuringud ja konsultatsioonid, haige

jälgimise vajadus); haigust modifitseeriva ravi alustamine komplitseeritud haigel; komplitseeritud ravi (kombineeritud immuunmodulleeriv ja bioloogiline ravi; plasmaferees jt protseduurid, haige jälgimise vajadus); immobilisatsiooni vajadus pärast liigesesüste vm protseduure; kompleksne taastusravi; ortopeediline operatsioon.

Tabel 16. RA-haige statsionaarse ravi näidustused

- 1) **haige üldseisundi halvenemine, organipuudulikkuse (sh liigesepuudulikkuse) süvenemine** (RA suur aktiivsus ja/või liigesevistseraalne vorm; RA ägenemine komorbiidse patoloogia foonil)
 - 2) **ambulaatorne ravi ebaefektiivne**
 - 3) **komplitseeritud diferentsiaaldiagnostika** (rohked uuringud ja interdistsiplinaarsed konsultatsioonid, uuringuteks satsionaaris ettevalmistamise vajadus, haige jälgimise vajadus)
 - 4) **haigust modifitseeriva ravi alustamine** komplitseeritud haigel;
 - 5) **komplitseeritud ravi** (kombineeritud immuunmodulleeriv ravi, sh parenteraalne; plasmaferees jt protseduurid, haige jälgimise vajadus)
 - 6) **immobilisatsiooni vajadus** pärast invasiivseid protseduure
 - 7) **kompleksne taastusravi**
 - 8) **ortopeediline operatsioon**
-

4.4. Taastusravi läbiviimine (tabelid 12 ja 17)

- 4.4.1. Kõik RA-haiged suunatakse taastusravile viivitamatult haiguse alguses ja hiljem 1–2 korda aastas.
 - 4.4.2. Kõik RA-haiged vajavad sihipärast taastusravi enne ja pärast kirurgilist ravi ning iga ägenemise korral.
 - 4.4.3. RA taastusravi juhib ja viib läbi interdistsiplinaarne ravimeeskond.
 - 4.4.4. RA statsionaarne taastusravi toimub spetsialiseeritud taastusravikeskustes, kus on tingimused ja piisav kogemus tööks RA-haigetega.
-

Tabel 17. RA taastusravi läbiviimine

Eesmärk	valu leevendamine; liigesefunktsiooni ja lihaskõuetõhususe parandamine või säilitamine; väärasendite ennetus ja ravi; koduse liikumisravi õpetamine ja selle vajalikkuse selgitamine; elukvaliteedi, töövõime ja toimetuleku parandamine
Meeskond	reumatoloog ja reumaõde ortopeed, neuroloog taastusarst füsioterapeut

Hõlmab	tegevusterapeut psühholoog ortesist podiaater (jalaterapeut) sotsiaaltöötaja üldarst/ perearst patsiendi koolitust ja nõustamist haiguse, ravimite, abivahendite, ortooside, liigeseproteksiooni osas; liikumisravi ja füsioteraapia protseduure; tegevusteraapiat; psühhoteraapiat; psühholoogilist ja sotsiaalset nõustamist
---------------	---

Põhimõtted haiguse eri faasides

Ägedas perioodis	koolitus ja nõustamine; asendiravi, liikumisravi (passiivsed ja assisteeritud aktiivsed liikuvust parandavad harjutused valu piirini, isomeetriline lihastreening) füsioteraapia (ainult külmaaplikatsioonid);
Alaägedas perioodis	koolitus ja nõustamine; liikumisravi (assisteeritud aktiivsed ja aktiivsed liikuvust parandavad harjutused, isomeetriline jõutreening, vesivõimlemine soojemas (u 31 °C) vees; füsioteraapia (magnetravi); balneoteraapia; tegevusteraapia;
Remissioonis	koolitus ja nõustamine; liikumisravi (liikumist parandavad aktiivsed harjutused; isotooniline lihastreening; aeroobne treening: sobivad vesivõimlemine, jalgrattasõit, kõnd, ujumine); tegevusteraapia; käsimassaaž; veealune massaaž, mineraalveevannid; soojusravi: osokeriit-, savimähised; mudaravi; aparaadne füsioteraapia (magnet, ultraheli, laserravi, impulssvoolud, TENS)

5. Vaegurlus

Kroonilise liigesepuudulikkuse kujunemisel suunatakse patsient reumatoloogi konsultatsiooni otsuse põhjal vaegurlusekspertiisi komisjoni töövõimekaotuse määra ja/või puude raskusastme määramiseks.

LISA 1. DAS28

DAS (*disease activity score*, haiguse aktiivsuse skoor) on kombineeritud summaarne indeks reumatoidartriidi (RA) aktiivsuse ja ravitulemuse hindamiseks. See töötati välja Hollandis Nijmegeni ülikoolis 1980. aastail ja on läbinud mitmeid modifikatsioone. DAS28 on praegu EULAR-i liikmesriikides kasutusel kliinilistes uuringutes ja üha ulatuslikumalt ka igapäevases kliinilises töös. DAS28 vajalikkust ravitulemuse hindamisel on võrreldud glükoosi mõõtmisega suhkurtõve ja arteriaalse rõhu mõõtmisega kõrgvererõhutõve korral. **DAS28** määramiseks on vajalik valusate liigeste arv (*tender joint count*, **TJC**), turses liigeste arv (*swollen joint count*, **SJC**), erütrotsüütide settimereaktsioon (**ESR** Westergreni järgi, mm/h) ja vaatleja (arsti) üldhinnang haiguse aktiivsusele / tervise seisundile (*general health*, **GH**) 100 mm visuaalsel analoogskaalal (VAS, mm). Vaadeldavad liigesed on õlad, küünarliigesed, randmed, metakarpofalangeaalligesed ja põlved. DAS28 arvutatakse vastavalt valemile

$$\text{DAS28} = 0,56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0,70 * \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{GH}$$

Valem annab tulemuse 0–10. DAS28 **üle 5,1** märgib kõrget aktiivsust, **alla 3,2** on madal aktiivsus ja **alla 2,6** on remissioon (võrreldav ARA remissioonikriteeriumitega).

DAS28-l põhinevad **EULAR-i RA ravitulemuse kriteeriumid** on esitatud järgmises tabelis.

DAS28 paranemine esialgne DAS28	> 1,2	0,6 – 1,2	< 0,6
< 3,2	hea tulemus	mõõdukas tulemus	tulemus puudub
3,2 – 5,1	mõõdukas tulemus	mõõdukas tulemus	tulemus puudub
> 5,1	mõõdukas tulemus	tulemus puudub	tulemus puudub

Esitatud valemit on tähistatud ka DAS28-4, sest see sisaldab 4 komponenti. Juhuks, kui GH ei ole määratud, on kasutusel kolme komponendiga valem DAS28-3; kriteeriumid on samad kui DAS28-4 puhul.

$$\text{DAS28(3)} = [0,56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0,70 * \ln(\text{ESR})] * 1,08 + 0,16$$

Välja on töötatud ka DAS28-4 ja DAS28-3, kus ESR-i asemel on kasutatud CRV-d (mg/l). Nende indeksite kasutamine on samuti laienemas. Vastavad valemid on järgmised:

$$\text{DAS28-4(crp)} = 0,56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0,36 * \ln(\text{CRV}+1) + 0,014 * \text{GH} + 0,96$$

$$\text{DAS28-3(crp)} = [0,56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0,36 * \ln(\text{CRV}+1)] * 1,10 + 1,15$$

DAS28 kasutamist igapäevätöös lihtsustab Nijmegeni ülikoolis välja töötatud blankett (lisa 2); arvutamist hõlbustavad veebipõhised ("täida-lüngad-")kalkulaatorid aadressidel

<http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/DAS28-ne.xls> ja

<http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/DAS28calc.htm>.

Põhjalikku teavet, sh bibliograafia DAS ja DAS28 kohta pakub Nijmegeni ülikooli reumatoloogiaosakonna kodulehekülj aadressil <http://www.das-score.nl>.

LISA 2. DAS28 vorm

Patsiendi nimi..... Sünniaeg-.....-.....

Vaatleja nimi..... Kuupäev-.....-.....

Parem		Liiges	Vasak	
Turses	Valus		Turses	Valus
		Õlg		
		Küünarliiges		
		Ranne		
		MKF		
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		PIF		
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		Pölv		
		Vahesumma		
		Summa		
		Valus		
		Turses		

Haiguse aktiivsus puudub

Haiguse kõrge aktiivsus

Turses (0–28)

Valus (0–28)

ESR

Vaatleja hinnang haiguse aktiivsusele, VAS (0–100 mm)

$$DAS28 = 0,56 * \sqrt{SJC28} + 0,28 * \sqrt{SJC28} + 0,70 * \ln(ESR) + 0,014 * GH$$

--

Kasutatud kirjandus

A. Reumatoidartriidi ravijuhendid

1. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:723–31.
2. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. *Arthritis Rheum*, 2002;46:328–46.
3. Nivelreuman diagnostika ja hoito. *Duodecim* 2000;116:193–215.
4. Treatment of rheumatoid arthritis. Medical Products Agency. The Norwegian Medicines Control Authority. Workshop 1999;3.

B. Käsiraamatud ja monograafiad

1. Birkenfeldt R, Haviko T, Kallikorm R, Päi L, Päi S, Veinpalu L. *Reumatoloogia*. Tallinn, 2000.
2. Emery P. *How to manage rheumatoid arthritis*. Searle 2001.
3. Isomäki H, Leirisalo-Repo M, Hämäläinen M, toim. *Reumataudit*. *Duodecim*, 1994..
4. Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology I, II*. 2nd ed. Mosby, 1998.
5. Laan I, toim. *Rahvusvaheline haiguste ja tervisega seotud probleemide statistiline klassifikatsioon*. Kümnes väljaanne. Ptk IX–XIII. Eesti Sotsiaalministeerium, Tallinn, 1996.
6. Nasonova VA, Buntšuk NB, red. *Revmatitšeskije bolezni*. *Meditšina*, Moskva, 1997.
7. Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS, eds. *Treatment of the rheumatic diseases*. Companion to Kelley's textbook of rheumatology. W. B. Saunders Company, 2001. Pp 563.

C. Perioodilised väljaanded

1. Advances in targeted therapies IV. In: *Ann Rheum Dis* 2002;61(S2).
2. Annual European Congress of Rheumatology. 12–15 June 2002, Stockholm. In: *Ann Rheum Dis* 2002;61 (July, S1).
3. Annual European Congress of Rheumatology. 13–16 June 2001, Prague. In: *Ann Rheum Dis* 2001;60 (July, S1).
4. Annual European Congress of Rheumatology 18–21 June 2003 Lisbon. In: *Ann Rheum Dis* 2003;62 (July, S1) .
5. Challenges and Advances in Rheumatoid Arthritis. In: *Rheum* 2000;29(6,S1).
6. Combination disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis. In: *Clin Exp Rheum* 1999;17(6,S18).
7. Complementary and alternative therapies for rheumatic diseases I. In: *Rheumatic disease clinics of North America* 1999;25(4).
8. Is It Time for a European Consensus on the Pharmacological Management of Early Rheumatoid Arthritis? In: *J Rheum* 2002;29(11,S66).
9. Tumor Necrosis Factor Antagonists as Potential Treatments in Rheumatoid Arthritis. In: *J Rheum* 1999;26(S57).

D. Artiklid

1. Abu-Shakra M et al. Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease-modifying drugs. *Arthritis&Rheumatism* 1998;41:190–5.
2. Albers JMC, Kuper HH, Van Riel PLCM et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first year of disease. *Rheum* 1999;38:423–30.
3. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1300 consecutive DMARD courses. *Rheum* 2002;41:1367–74.

4. Andrade L, Ferraz MB, Atra E, Castro A, Silva MSM. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homoeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1991;20:204–08.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–23.
6. Baecklund E et al. Disease activity and the risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case control study. *British Med J* 1998;317:180–1.
7. Bijlsma JW, Van Everdingen AA, Huisman M, De Nijs RN, Jacobs JW. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:82–90.
8. Bingham S, Emery P. Resistant rheumatoid arthritis clinics – a necessary development? *Rheumatology* 2000;39:2–5.
9. Breedveld F. Impact and future of biologics for rheumatoid arthritis. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62 (S1):2.
10. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2196–204.
11. Bresnihan B. Rheumatoid arthritis: principles of early treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;66(S):9–12.
12. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 2002; 62(18):2637–51.
13. Conaghan PG, Green MJ, Emery P. Established rheumatoid arthritis. *Baillière’s Clin Rheum* 1999;13(4):561–75.
14. Cronstein B. Treatment of inflammatory rheumatic diseases. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003; 62(S1):2.
15. Da Silva E, Doran MF, Crowson CS et al. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Care Res*, 2003;49:216–20.
16. Egsmose C, Lund B, Borg G et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheum* 1995;22(12):2208–13.
17. Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–7.
18. Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–7.
19. Emery P, Maini RN et al. Infliximab plus methotrexate prevents structural damage, reduces signs and symptoms and improves disability in patients with active early rheumatoid arthritis [Abstract]. *Ann Rheum Dis* 2000;59(S1).
20. Emery P, Marzo H, Proudman S. Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Rheum* 1999;38(S2):27–31.
21. Emery P, Symmons DPM. What is early rheumatoid arthritis? Definition and diagnosis. *Baillière’s Clin Rheum* 1997;11(1):13–26.
22. Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;66(S):3–8.
23. Emery P. Practical aspects of treating RA, when, how, what is the evidence? [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003; 62(S1):2.
24. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis, Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33(10):1449–61.
25. Ferraccioli GF, Gremse E, Tomietto P et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheum* 2002;41:892–8.
26. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheum (Oxford)* 2002;41(8):892–8.
27. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (4): 927–34
28. Fransen J, Welsing PMJ, De Keijzer RMH, van Riel PLCM. Development and validation of the DAS28 using CRP. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):10.

29. Fransen J, Welsing PMJ, van Riel PLCM. Remission in RA: agreement of the Disease Activity Score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):68.
30. Fries JF et al. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39:616–22.
31. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993;36(3):297–306.
32. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1443–50.
33. Gibson RG, Gibson S, MacNeill AD, Watson Buchanan W. Homoeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by doubleblind clinical therapeutical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:453–59.
34. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2010–9.
35. Harris ED. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *New England J Med* 1990;322(18):1277–89.
36. Harris EN. Antirheumatic drugs in pregnancy. *Lupus* 2002;11:683–689.
37. Haugen M, Fraser D, Førre Ø. Diet therapy for the patient with rheumatoid arthritis? *Rheum* 1999;38:1039–44.
38. Heikkilä S, Isomäki H. Long-term outcome of rheumatoid arthritis has improved. *Scand J Rheum* 1994;23:13–5.
39. Helliwell PS, O'Hara M, Holdsworth J. A 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis. *Rheum* 1999;38:303–9.
40. Hewlett S. The role of a nurse in the multidisciplinary team caring for RA patients. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):24.
41. Hill J. A practical guide to patient education and information giving. *Baillière's Clin Rheum* 1997;11(1):109–13.
42. Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis* 1999;58(8):510–513.
43. Jansen AL, Van Der Horst-Bruinsma A, Van Schaardenburg D, Van de Stadt R, De Koning M, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheum* 2002;29(10):2074–6.
44. Jansen LM, Van Schaardenburg D, Van Der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(8):700–3.
45. Jeurissen MEC, Boerbooms AMTh, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in early rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1991;114:999–1004.
46. Jäntti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheum* 1999;38:1138–41.
47. Jäntti JK, Kaarela K, Luukkainen RK, Kautiainen HJ. Prediction of 20-year outcome at onset of seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2000;18:387–90.
48. Kaarela K, Kauppi MJ, Lehtinen KES. The value of the ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:279–81.
49. Kaarela K, Kautiainen H. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1997;24(7):1285–87.
50. Kaipiainen-Seppänen O. Krooninen niveltulehdus Suomessa. *Duodecim* 2000;116:1445–51.
51. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Andrianakos A. Comparison of cyclosporine, leflunomide and the combination of both in the treatment of severe rheumatoid arthritis. [Extended abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):100.
52. Keystone E. Adalimumab inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):64.
53. Kjeldsen Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF et al. Controlled trial of fasting and one year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991;338:899–902.

54. Kjeldsen Kragh J, Haugen M, Borchgevinck CF, Forre O. Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis status: two years after introduction of the diet. *Clin Rheumatol* 1994;13:475–82.
55. Klompenhouwer PJ. Educational programmes for people with rheumatoid arthritis: a prediction for future. *Clin Rheum* 1999;18:431–3.
56. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:14–21.
57. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. *Ann Int Med* 2002;137(9):726–36.
58. Kroot E-J A, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Management of therapy-resistant rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheum* 1999;13:737–52.
59. Kroot EJ, van Leeuwen MA et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954–8.
60. Laas K, Peltomaa R, Leirisalo-Repo M. Socioeconomic consequences of infliximab therapy in patients with chronic arthritis failing conventional DMARDs in routine care. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62;(S1):351.
61. Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in recent onset rheumatoid arthritis patients: comparison of two cohorts with different treatment strategy during two years. *Am J Med* 2001 Oct 15;111 (6):4464–51.
62. Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. 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(6):446–451.
63. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol* 1977;18:481–91.
64. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):778–99.
65. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R et al. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheum* 2002;20(4):505–15.
66. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358:903–11.
67. Lim SS, Conn DL. The use of low-dose prednisone in management of rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 2001;50(12):1–4.
68. Lindqvist E, Saqne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002;61(12):1055–59.
69. Lipsky PE, Kavanaugh A. The impact of pharmaco-economic considerations on the utilization of novel anti-rheumatic therapies. *Rheum* 1999;38(S2):41–44.
70. Lipsky PE, Van Der Heijde DMFM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New England J Med* 2000;343(22):1594–602.
71. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis (clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheum* 2002;29(11):2278–87.
72. Maini R et al. Treatment with infliximab and methotrexate leads to healing of joint erosions in patients with rheumatoid arthritis. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):97
73. Manger B, Antoni C, Hantschel M et al. Standardization of disease activity assessments in randomised clinical trials. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003; 62(S1):10.
74. Martio J. Kroonisten reumasairauksien hoidon järjestyminen. *Novartis news* 2000;1:16–20.
75. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352:1137–40.
76. McGonagle D, Gibbon WW, O'Connor P et al. An anatomical explanation for good-prognosis rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999;353:123–4.
77. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY et al. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29(6):706–14.

78. Moreland LW, Schiff MH, Baumbartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
79. Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M et al. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with “sawtooth” strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57(9):533–9.
80. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999;353:1568–73.
81. Möttönen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648–53.
82. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H. Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series who have died. *J Rheum* 1995;22(12):2214–17.
83. Nell VKP et al. The diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in patients with very early arthritis. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):69.
84. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann of Rheum Dis* 2002;61(10):889–94.
85. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):889–894.
86. Pincus T, Ferracioli G, Sokka T et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheum* 2002;41:1346–56.
87. Prevoo ML, van ‘t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44–8.
88. Prior P, Symmons DPM, Scott DL et al. Cause of death in rheumatoid arthritis. *British J Rheum* 1984;23:92–9.
89. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheum* 2001;40:1211–20.
90. Rantapaa Dahlqvist S et al. Anti-CCP antibodies and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):69.
91. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ et al. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363–9.
92. Ruof J, Hülsemann JL, Mittendorf T et al. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer’s data sources. *Ann Rheum Dis* 2003;62(6):544–50.
93. Salaffi F, Peroni M, Ferraccioli GF. Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the Chronic Arthritis Systemic Index, Disease Activity Score and Thompson’s articular index. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Jan;39(1):90–6.
94. Scott DL, Pugner K, Kaarela K et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheum* 2000;39:122–32.
95. Scott DL, Strand V. The effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs on the Health Assessment Questionnaire score. Lessons from the leflunomide clinical trial database. *Rheum* 2002;41:899–909.
96. Sharp JT, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):495–505.
97. Stahl HD et al. Rituximab in RA: efficacy and safety from a randomised, controlled trial. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):65.
98. Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheum* 1998;25(6):1072–77.
99. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheum* 1999;38:668–74.

100. Updated consensus statement on biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases. May 2003 (trükkimisel).
101. Van der Heide A et al. The effectiveness of early treatment with second-line antirheumatic drugs. *Ann Intern Med* 1996;124:699–707.
102. Van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis. First step in the development of a 'disease activity score'. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916–920.
103. Van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:177–181.
104. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 1999;26(3):705–11.
105. Van Gestel AM, Stucki G. Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheum* 1999;13(4):629–44.
106. Van Haselen RA. Research on complementary medicine in rheumatic diseases: the need for better quality studies and reproduction of claimed positive results. *Rheum* 1999;38:387–90.
107. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van Der Heijde DMFM et al. The acute phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *British J Rheum* 1993;32(S3):9–13.
108. Van Riel P. Will accurate monitoring RA patients improve their outcomes? [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):10.
109. Van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol* 1996;35(S2):4–7.
110. Van Riel PLCM, Haagsma CJ, Furst DE. Pharmacotherapeutic combination strategies with disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheum* 1999;13:689–700.
111. Van Riel PLCM, Schumacher HR. How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):67–76.
112. Vasishta A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab* 2002;21(7):34–6.
113. Weinblatt M et al. The ARMADA trial: efficacy and safety of adalimumab in patients with active RA at 24 months. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):98.
114. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818–22.
115. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *New England J Med*;340(4):253–9.
116. Veinpalu E, Trink R, Veinpalu L. Rehabilitation of patients with RA due to complex treatment cures with sea mud in Estonian health resorts. *J Rehab Sc* 1995;8(3):26.
117. Veinpalu E, Veinpalu L, Trink R, Pöder H. About pelotherapy with NSAIDs of rheumatoid arthritis patients. In: *Health Resort Medicine*. Munich 1995:195–8.
118. Veinpalu E, Veinpalu L, Trink R. Longtime experience of the use of combined treatment with Estonian curative sea mud of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1992;S93:69.
119. Veinpalu E. Bedeutung der Peloidtherapie in der komplexen Behandlung der Rheumatoid Arthritis. In: *Torf in der Medizin*. Bad Elster 1981:306–24.
120. Veinpalu L, Veinpalu E, Trink R, Pöder H, Vaht M. Reumatoidartriit ja kuurortravi. *Eesti Arst* 1995;(1):38–43.
121. Verburg RJ, Toes RE, Fibbe WE et al. High dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis: a review. *Human Immunol* 2002;63(8):627–37.

122. Wilske KR. Inverting the therapeutic pyramid: observations and recommendations on new directions in rheumatoid arthritis therapy based on the author's experience. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1993;23(2,S1):11–8.
123. Vliet Vlieland T. The role of patient care teams in rheumatic diseases. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):23
124. Wolfe F et al. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective longitudinal study of joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1071–82.
125. Wolfe F. Prediction in long-term RA: disability and mortality. [Abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(S1):52.
126. Wong JB, Ramey DR, Singh G. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2746–9.

Märkused



TEIE USALDUSVÄÄRSED RAVIMID



sanofi~synthelabo