

Ewa Ignaczak¹,
Piotr Ignaczak²,
Krzysztof Buczkowski^{1, 3},
Sławomir Jeka²

¹Ośrodek Kształcenia Lekarza Rodzinnego
Szpitala Uniwersyteckiego
im. A. Jurasza w Bydgoszczy

²Oddział Kliniczny Reumatologii
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Szpitala Uniwersyteckiego im. J. Bizuela
w Bydgoszczy

³Katedra i Zakład Lekarza Rodzinnego
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja
Kopernika w Toruniu

Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i opiece nad pacjentem z reumatoidalnym zapaleniem stawów

The role of family physician in the diagnosis and care of patients with rheumatoid arthritis

STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, która dotyka około 1% populacji. Wiąże się z nim ryzyko inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W coraz większej liczbie publikacji z ostatnich lat podaje się, że istnieje pewne „okno terapeutyczne”, w którym proces chorobowy może być zatrzymany. Wczesne włączenie leków modyfikujących przebieg choroby i osiągnięcie remisji może zapobiec progresji destrukcji stawów. Niezmiernie ważna jest więc współpraca lekarzy rodzinnych i reumatologów w diagnostyce wczesnych postaci RZS. W niniejszym artykule przedstawiono najnowsze kryteria diagnostyczne RZS i zasady leczenia. Zwrócono szczególną uwagę na zagadnienie edukacji pacjenta w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich. Omówiono także problem profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego, które są główną przyczyną zgonów pacjentów z RZS.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 4, 168–174

słowa kluczowe: wczesne reumatoidalne zapalenie stawów, podstawowa opieka zdrowotna

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immune-mediated inflammatory disease of connective tissue which affects about 1% of the population. It carries the risk of disability and premature death. The growing number of publications indicates that there is a “window of opportunity” in which the disease process can be potentially stopped. Early intervention with disease-modifying antirheumatic drugs and remission achievement may prevent progression of joint destruction. So the cooperation between general practitioners and rheumatologists in the diagnosis of early RA is extremely important.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Krzysztof Buczkowski
Katedra i Zakład Lekarza Rodzinnego
Collegium Medicum
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
e-mail: buczkowskik@cm.umk.pl

The article presents the latest diagnostic criteria and principles of RA treatment. Special attention is paid to patient education on adherence to medical recommendations. The problem of prevention of cardiovascular diseases, which are the leading cause of death in patients with RA is also discussed.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 4, 168–174

key words: early rheumatoid arthritis, primary care

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnego zgonu [1].

Częstość występowania RZS wynosi 0,3–1,5% w populacji ogólnej. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [2]. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia.

Patogeneza RZS jest wciąż nieznana. Uważa się, że na rozwój choroby wpływają czynniki genetyczne, środowiskowe, hormonalne, immunologiczne i infekcyjne [3].

Najprawdopodobniej rolę inicjującą w RZS odgrywają limfocyty T CD45RO+. W odpowiedzi na antygen egzogenny lub własne limfocyty T uwalniają cytokiny — interleukinę 2 (IL-2) i interferon γ (IFN- γ), które stymulują monocyty i makrofagi. Te komórki, z kolei, uwalniają interleukinę 1 β (IL-1 β), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) oraz czynniki wzrostu, które pobudzają fibroblasty i komórki śródbłonna, co prowadzi do tworzenia nowych naczyń i pobudzenia osteoklastów. W efekcie dochodzi do przerostu błony maziowej stawów, wzmożonej produkcji płynu stawowego, niszczenia chrząstki stawowej, nadżerek powierzchni stawowych oraz uszkodzenia ścięgien i więzadeł.

OBJAWY KLINICZNE

Najbardziej typowymi objawami RZS są ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp oraz ich sztywność poranna (zwykle > 1 h), wywołana gromadzeniem się w czasie snu płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach. Zmiany najwcześniej dotyczą stawów międzypaliczkowych bliższych (ryc. 1A, B) i śródrečno-paliczkowych, nadgarstków oraz stawów śródstopno-paliczkowych. Do zajęcia dużych stawów (kolanowych, łokciowych, skokowych, barkowych) w typowym przebiegu choroby zwykle dochodzi później. Zapaleniu stawów mogą towarzyszyć objawy ogólnoustrojowe: stan podgorączkowy, ból mięśni, uczucie zmęczenia, brak łaknienia, niewielkie zmniejszenie masy ciała.

U części chorych z ciężką i długotrwałą postacią RZS dochodzi do powstawania zmian pozastawowych, które obejmują między innymi układ krążenia, płuca, narząd wzroku, nerki, małe i średnie naczynia oraz układ nerwowy.

ROLA WCZESNEJ DIAGNOZY

W coraz większej liczbie publikacji sugeruje się, że istnieje „okno terapeutyczne”, czyli czas, w którym proces chorobowy może być zmieniony lub nawet zatrzymany. Można go porównać ze „złotą godziną” w kardiologii u pacjentów z zawałem serca. W przypadku pacjentów z RZS czas ten zawiera się między początkiem objawów a momentem pojawienia się nadżerek stawowych. Istnieją dowody na to, że wczesne zastosowanie le-



Typowymi objawami RZS są ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp oraz ich sztywność poranna (zwykle > 1 h)



Zmiany najwcześniej dotyczą stawów międzypaliczkowych bliższych i śródrečno-paliczkowych, nadgarstków oraz stawów śródstopno-paliczkowych



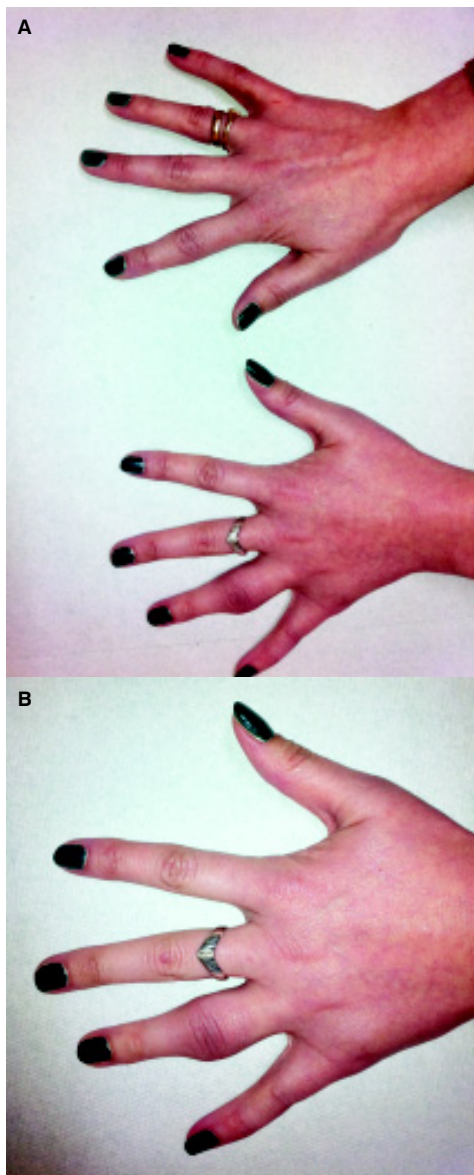
Sugeruje się, że istnieje „okno terapeutyczne”, czyli czas, w którym proces chorobowy może być zmieniony lub nawet zatrzymany



Wczesne zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby redukuje progresję uszkodzenia stawów. W rekomendacjach podaje się, że leki te powinny być zastosowane niezwłocznie po ustaleniu diagnozy, tak aby optymalnie w ciągu 3, a najdłużej 6 miesięcy uzyskać stan remisji



Większość kryteriów jest oparta na badaniu klinicznym pacjenta i badaniach laboratoryjnych, które w Polsce są dostępne w podstawowej opiece zdrowotnej. Wyjątek stanowi jedynie oznaczenie miana przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP), ale ich obecność nie jest niezbędna do rozpoznania RZS



Rycina 1A, B. Obraz kliniczny zapalenia stawu międzypaliczkowego bliższego palca IV. Taki obraz może występować we wczesnym RZS, chociaż zwykle dotyczy kilku stawów

ków modyfikujących przebieg choroby (DMARD, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) redukuje progresję uszkodzenia stawów [4]. W aktualnych rekomendacjach podaje się, że leki te powinny być zastosowane niezwłocznie po ustaleniu diagnozy, tak aby optymalnie w ciągu 3, a najdłużej 6 miesięcy uzyskać stan remisji. Pacjenci, którzy rozpoczną terapię w czasie dłuższym niż 3 miesiące od pojawienia się objawów, są obarczeni większym ryzykiem trwałego

uszkodzenia stawów i mają mniejszą szansę na uzyskanie remisji [5]. Duża rola w trafnym i szybkim postawieniu wstępnej diagnozy i skierowaniu chorego do poradni reumatologicznej przypada więc lekarzom rodzinnym.

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Obecnie rozpoznanie wczesnego RZS ustala się na podstawie kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR, *The European League Against Rheumatism*) i Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR, *American College of Radiology*) [6]. Większość kryteriów jest oparta na badaniu klinicznym pacjenta i badaniach laboratoryjnych, które w Polsce są dostępne w podstawowej opiece zdrowotnej. Wyjątek stanowi jedynie oznaczenie miana przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP), ale ich obecność nie jest niezbędna do rozpoznania RZS (choć zalecana niezależnie od oznaczenia miana czynnika reumatoidalnego [RF, *rheumatoid factor*]).

KRYTERIA KLASYFIKACYJNE RZS WEDŁUG EULAR/ACR Z 2010 ROKU

Ocenę w kierunku RZS przeprowadza się u pacjentów, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej jednego stawu (obrzęk) i zapalenia tego nie można lepiej wyjaśnić obecnością innej choroby (rozpoznanie różnicowe może obejmować takie choroby, jak toczeń układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna moczynowa).

Poniższe kryteria (tab. 1) są przeznaczone dla chorych ocenianych po raz pierwszy. Ponadto jako chorych na RZS należy klasyfikować pacjentów z nadzerkami typowymi dla RZS lub z długotrwałą chorobą, którzy wcześniej spełniali poniższe kryteria.

Uzyskanie przez pacjenta co najmniej 6 punktów w tej ocenie oznacza pewne rozpoznanie RZS, natomiast pacjentów, którzy

uzyskali wynik poniżej 6 punktów, nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełnić kryteria w późniejszym czasie. Pod pojęciem dużych stawów rozumie się stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy, a małych stawów: stawy śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II–V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka. Za niskie miano RF i anty-CCP uważa się wartości przekraczające górną granicę normy i nie większe niż 3-krotność normy, zaś wysokie miano to wartości 3 razy przekraczające górną granicę normy.

ODCHYLENIA W BADANIACH LABORATORYJNYCH

U pacjentów z RZS często już na początku choroby stwierdza się przyspieszenie OB i wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy. W badaniu morfologii krwi mogą wystąpić: niewielka leukocytoza z prawidłowym obrazem odsetkowym, niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna oraz nadpłytkowość.

Obecność RF w klasie IgM stwierdza się u 60–80% chorych na RZS, ale z powodu małej swoistości samo stwierdzenie RF nie upoważnia do rozpoznania RZS.

Czynnik reumatoidalny obecny w niskim mianie stwierdza się u 1–2% zdrowych osób, a częstość ta zwiększa się z wiekiem. Po 70. roku życia RF można stwierdzić u 10–25% badanych. Zwiększone miano RF występuje także w innych układowych chorobach tkanki łącznej, przewlekłych zapalnych chorobach wątroby i płuc, nowotworach i zakażeniach. Obecność RF u chorych na RZS jest jednak czynnikiem prognostycznym ciężkiej nadzerekowej postaci choroby, a jego duże miano może zwiastować wystąpienie zmian pozastawowych.

Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi występują u 60–70% chorych na RZS. Swoistość tego oznaczenia sięga 90–98% i jest największa spo-

Tabela 1

Kryteria rozpoznawania reumatoidalnego zapalenia stawów

Kryterium	Punktacja
A. Zajęcie stawów	
1 duży staw	0
2–10 dużych stawów	1
1–3 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez zajęcia)	2
4–10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez zajęcia)	3
> 10 stawów (w tym ≥ 1 mały staw)	5
B. Serologia (konieczny jest wynik ≥ 1 testu)	
RF i anty-CCP ujemne	0
RF lub anty-CCP obecne w niskim mianie	2
RF lub anty-CCP obecne w wysokim mianie	3
C. Wskaźniki ostrej fazy (konieczny jest wynik ≥ 1 testu)	
Stężenie CRP w normie i OB w normie	0
Stężenie CRP zwiększone i OB przyspieszone	1
D. Czas trwania objawów	
< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1

RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny; anty-CCP — przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

śród znanych markerów serologicznych RZS. Uważa się je za marker wczesnej postaci RZS. Mogą się pojawiać wiele lat przed wystąpieniem objawów zapalenia stawów. Podobnie jak RF są czynnikiem ryzyka powstawania nadzerek.

BADANIA OBRAZOWE

Do tej pory żadne z badań obrazowych nie znalazło się w kryteriach diagnostycznych wczesnego RZS. W ramach praktyki lekarza rodzinnego możliwe jest wykonanie badania rentgenowskiego (RTG) stawów rąk i stóp. We wczesnej postaci RZS można stwierdzić tylko obrzęk części miękkich i osteoporozę okołostawową — zmiany niespecyficzne dla RZS. W późniejszym etapie dochodzi do destrukcji chrząstki, kości i aparatu więzadłowego, co daje obraz zwężenia szpar stawowych, geod, nadzerek i podwichnięć stawów. W ostatnim etapie dochodzi do wytwarzania zrostów kostnych.

Ultrasonografia (USG) stawów oraz badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) i tomografia

” Uzyskanie przez pacjenta co najmniej 6 punktów oznacza pewne rozpoznanie RZS, natomiast pacjentów, którzy uzyskali wynik poniżej 6 punktów, nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełnić kryteria w późniejszym czasie

” Obecność RF w klasie IgM stwierdza się u 60–80% chorych na RZS, ale z powodu małej swoistości samo stwierdzenie RF nie upoważnia do rozpoznania RZS



Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi występują u 60–70% chorych na RZS. Swoistość tego oznaczenia sięga 90–98%. Uważa się je za marker wczesnej postaci RZS



Do tej pory żadne z badań obrazowych nie znalazło się w kryteriach diagnostycznych wczesnego RZS



Podstawowe znaczenie w leczeniu RZS odgrywają leki modyfikujące przebieg choroby, które łagodzą objawy zapalenia, zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie



W żadnym przypadku GKS i NLPZ nie mogą być podstawą terapii RZS

komputerowa (CT, *computed tomography*) są dużo lepszymi metodami pozwalającymi wykryć zmiany w maziówce i obecność nadżerek na dużo wcześniejszym etapie choroby.

LECZENIE

Podstawowe znaczenie w leczeniu RZS odgrywają tak zwane leki modyfikujące przebieg choroby, które nie tylko łagodzą objawy zapalenia, ale przede wszystkim zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie [7]. Dzieli się je na niebiologiczne (syntetyczne) i biologiczne. Jak wcześniej wspomniano, leczenie z użyciem DMARD powinno się rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania.

Podstawowym syntetycznym DMARD, jaki należy zastosować u pacjentów, o ile nie ma przeciwwskazań, jest metotreksat (MTX, *methothrexate*) w dawce 20–30 mg na tydzień (początkowo podaje się dawkę 10–15 mg/tydz. i szybko się ją zwiększa do dawki docelowej). Rutynowo 24–48 godzin po podaniu dawki MTX stosuje się 5–15 mg kwasu foliowego. W czasie terapii MTX wskazane jest monitorowanie morfologii krwi, transaminaz i kreatyniny.

Ze względu na szybki początek działania, w leczeniu inicjującym bardzo aktywnych postaci RZS, do syntetycznego DMARD dodaje się glikokortykosteroidy (GKS) w dawce zależnej od aktywności choroby. Z powodu poważnych działań niepożądanych GKS powinno się odstawić tak szybko, jak to jest możliwe, najlepiej w ciągu 3–6 miesięcy. W czasie przyjmowania GKS pacjent powinien stosować profilaktykę osteoporozy, przyjmując preparaty wapnia i witaminy D₃. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować tylko w celu doraźnego opanowania objawów choroby. W żadnym przypadku GKS i NLPZ nie mogą być podstawą terapii RZS.

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym DMARD reumatologdy podej-

mują decyzję o włączeniu leczenia z zastosowaniem innego syntetycznego leku z tej grupy, na przykład leflunamidu, sulfasalazyny, soli złota, hydroksychlorochiny, cyklosporyny, azatiopryny, terapii skojarzonej lub podejmują terapię lekami biologicznymi. Leki te blokują działanie głównych cytokin prozapalnych w patogenezie RZS, czyli TNF- α , IL-1 β , interleukiny 6 (IL-6), lub hamują komórki biorące udział w zapaleniu, na przykład limfocyty B i T. Do leków biologicznych obecnie zarejestrowanych w Polsce należą: abatacept, adalimumab, etanercept, infiksymb, golimumab, certolizumab, rytuksymb, tocyliczumab. W Polsce są one dostępne dla pacjentów w ramach tak zwanych programów terapeutycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), do których chorzy są kwalifikowani przez wybrane ośrodki reumatologiczne. Głównym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tych leków jest możliwość rozwoju u pacjenta ciężkich zakażeń. Dlatego przed ich włączeniem rutynowo wykonuje się między innymi RTG płuc, próbę tuberkulinową/test IGRA (*interferon-gamma release assay*), badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby (WZW), infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich ma decydujące znaczenie dla efektywności leczenia za pomocą DMARD. W badaniu z 2008 roku tylko 1/3 pacjentów podawała, że nigdy nie pominęła dawki leku, 40% zaprzestała przyjmowania go z powodu objawów niepożądanych, zaś 20% odstawiło leki z powodu poczucia braku skuteczności. Głównie dotyczyło to osób słabo wykształconych i mniejszości etnicznych [8]. Edukacja pacjenta dotycząca konieczności regularnego przyjmowania leków i korzyści wynikających z takiego postępowania jest kluczowym zadaniem nie tylko reumatologów, ale także lekarzy rodzinnych ze względu na ich częstszy kontakt z pacjentem.

ROLA SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH

Pacjentów z RZS cechuje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby pneumokokowej i powikłań grypy zarówno w związku z charakterem samej choroby, jak i wskutek stosowania leków immunosupresyjnych. Lekarze rodzinni powinni zalecać pacjentom coroczne szczepienia przeciw grypie oraz szczepienie polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom [9]. Należy unikać szczepień z użyciem żywych szczepionek. W przypadku konieczności szczepienia na przykład przeciw ospie wietrznej powinno być ono wykonane przed włączeniem DMARD.

ROKOWANIE

Według danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych około 50% pacjentów traci zdolność do pracy po 10 latach trwania choroby, a 50–90% przestaje pracować przed ukończeniem 65. roku życia [10]. Chorzy żyją około 7 lat krócej niż populacja ogólna, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonów.

RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE I PALENIE TYTONIU U PACJENTÓW Z RZS

Choroby układu sercowo-naczyniowego odpowiadają za 1/3–1/2 przedwczesnych zgonów wśród chorych na RZS [11]. Jest to związane ze współistnieniem tradycyjnych czynników ryzyka i przewlekłej choroby zapalnej [12]. Dlatego niezmiernie ważna jest okresowa kontrola lipidogramu, ciśnienia tętniczego oraz wdrażanie terapii statynami i lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze.

U pacjentów palących tytoń konieczne jest zastosowanie przez lekarzy rodzinnych zasad minimalnej interwencji antynikotynowej. Służy to nie tylko profilaktyce miażdżycy, ale także może wpłynąć na przebieg samej choroby. Palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka progresji radiologicznej w RZS, a ponadto wiąże się z wcześniejszym początkiem choroby [13].

ORGANIZACJA OPIEKI NAD PACJENTEM Z RZS

W Polsce istotnym problemem jest szybki dostęp pacjenta do specjalisty. Wielu chorych z początkowymi objawami zgłasza się do lekarza rodzinnego i następnie długo oczekuje na konsultację specjalistyczną. By skrócić ten czas, szczególnie w przypadku pacjentów z podejrzeniem wczesnego RZS, wzorem innych państw tworzy się ośrodki wczesnego wykrywania zapaleń stawów [14]. Dzięki zastosowaniu Internetu pozwalają one lekarzowi rodzinnemu, poprzez witrynę WWW, wstępnie skonsultować pacjenta i umówić go na wizytę u reumatologa. Prowadzi to w efekcie do znacznego skrócenia czasu diagnostyki i włączenia nowoczesnej terapii. Warto jeszcze raz podkreślić, że szczególnie ważną rolę w diagnostyce przypada lekarzom rodzinnym. Według EULAR/ACR kryteria kliniczne i laboratoryjne (z wyjątkiem anty-CCP) mogą być zweryfikowane w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Badanie anty-CCP nie zawsze, przy spełnieniu innych kryteriów, jest konieczne do postawienia rozpoznania przez lekarza rodzinnego. W Polsce badanie to wykonują reumatolodzy w ramach leczenia specjalistycznego.



Do leków biologicznych zarejestrowanych w Polsce należą: abatacept, adalimumab, etanercept, infiksymb, golimumab, certolizumab, rytuksymb, tocylicumab



Działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem leków jest możliwość rozwoju ciężkich zakażeń. Przed ich włączeniem rutynowo wykonuje się RTG płuc, próbę tuberkulinową/test IGRA, badania w kierunku WZW, infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności



Edukacja pacjenta dotycząca regularnego przyjmowania leków i korzyści wynikających z takiego postępowania jest zadaniem reumatologów, ale głównie lekarzy rodzinnych

PIŚMIENNICTWO

1. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 1728–1741.
2. Ahlmén M., Svensson B., Albertsson K., Forslind K., Hafström I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radio-

- graphic joint damage. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 230–233.
3. Barton A., Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis. Rheum.* 2009; 61: 1441–1446.
 4. Cush J.J. Early rheumatoid arthritis — is there a window of opportunity? *J. Rheumatol. Suppl.* 2007; 80: 1–7.
 5. van der Linden M.P., le Cessie S., Raza K. i wsp. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 3537–3546.
 6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. i wsp. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1580–1588.
 7. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease — modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 964–975.
 8. Garcia-Gonzalez A., Richardson M., Garcia Popa-Lisseanu M. i wsp. Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27: 883–889.
 9. Elkayam O., Ablin J., Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patient with rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2007; 6: 312–314.
 10. Birnbaum H., Pike C., Kaufman R. i wsp. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 77–90.
 11. Bartels C.M., Kind A.J., Everett C. i wsp. Low frequency of primary lipid screening among Medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 2011; 63: 1221–1230.
 12. Ozbalkan Z., Efe C., Cesur M. i wsp. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 2010; 212: 377–382.
 13. Ruiz-Esquide V., Gómez-Puerta J.A., Canete J.D. i wsp. Effects of smoking on disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38: 2536–2539.
 14. Jeka S. Założenia i sposób realizacji programu „Wykrywanie wczesnego zapalenia stawów”. W: Odrowąż-Sypniewska G. (red.). Diagnostyka laboratoryjna wybranych chorób reumatycznych. MedPharm Polska, Wrocław 2011; 71–79.