Reumatoidni artritis

Krušelj Posavec, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:139344

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Domagoj Krušelj Posavec

Reumatoidni artritis

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb pod vodstvom prim. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS SKRAĆENICA

- ACPA – (anti–citrullinated protein antibody) antitijela na citrulinirane proteine
- ACR – (American College of Rheumatology) američki kolegij reumatologije
- CCP – (cyclic citrullinated peptide) ciklički citrulinirani peptid
- CD – (cluster of differentiation) klaster diferencijacije
- CRP – (C-reactive protein) c- reaktivni protein
- CT – (computed tomography) kompjutorizirana tomografija
- DMARD – (Disease-modifying antirheumatic drugs) lijekovi za modificiranje reumatske bolesti
- EBNA-1 – (Epstein–Barr virus nuclear antigen) Epstein-Barr nuklearni antigen 1
- EULAR – (European League Against Rheumatism) europska liga protiv reumatizma
- Fc – (Fragment crystallizable) kristalizirajući fragment
- FLS – (Fibroblast-like synoviocytes) sinoviocit sličan fibroblastu
- GM-CSF – (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor) faktor za stimuliranje kolonija granulocitnih makrofaga
- HLA – (Human leukocyte antigen) humani leukocitni antigen
- Ig – (immunoglobulin) imunoglobulin
- IL – (interleukin) interleukin
- MHC – (major histocompatibility complex) glavni kompleks histokompatibilnosti
- MMP – (matrix metalloproteinase) metalproteinaza matriksa
- MRI – (magnetic resonance imaging) magnetska rezonancija
- NSAID – (nonsteroidal anti-inflammatory drug) nesteroidni protuupalni lijekovi
- RA – (rheumatoid arthritis) reumatoidni artritis
- RF – (rheumatoid factor) reumatoidni faktor
- RT-PCR – (reverse transcription polymerase chain reaction) reverzna transnkriptaza- lančana reakcija polimeraze
- SE – sedimentacija eritrocita
- TGF-β – (Transforming growth factor β) transformirajući faktor rasta beta
- TNF – (tumor necrosis factor) čimbenik nekroze tumora

SADRŽAJ

SAŽETAK.....

SUMMARY.....

1. UVOD..... 1
   1.1 REUMATOIDNI ARTRITIS U POVIJESTI.....1
2. EPIDEMIOLOGIJA..... 3
3. ETIOLOGIJA..... 4
   3.1. OKOLIŠNI ČIMBENICI..... 4
   3.2. GENETSKI ČIMBENICI..... 4
   3.3. EGZOGENI ANTIGENI..... 5
4. PATOLOGIJA..... 6
   4.1 PODJELA RA..... 6
   4.2 MAKROSKOPSKI I MIKROSKOPSKI IZGLED ZGLOBA..... 6
   4.3 TOPLJIVI FAKTORI U SINOVIJU..... 8
   4.4 OŠTEĆENJE ZGLOBA..... 9
5. KLINIČKA SLIKA..... 11
   5.1 ZGLOBNE PROMJENE..... 11
   5.2 VANZGLOBNE PROMJENE..... 13
6. DIJAGNOZA 15
   6.1 KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI..... 16
7. LIJEČENJE..... 17
   7.1 SKUPINE LIJEKOVA ZA RA..... 19
8. PROGNOZA..... 22

ZAHVALE..... 23

LITERATURA..... 24

ŽIVOTOPIS..... 28

SAŽETAK

Cilj ovog sustavnog pregleda je opisati reumatoidni artritis, pojavnost, moguće uzroke, kliničku sliku, diferencijalnu dijagnostiku i dijagnozu, liječenje te ishod. Reumatoidni artritis je kronična autoimuna bolest, nepoznatog uzroka koja zahvaća više organskih sustava.

Karakteristično obilježje reumatoidnog artritisa je perzistirajući sinovitis koji najčešće simetrično zahvaća periferne zglobove. Upala uzrokuje destrukciju hrskavice i koštane erozije, što je glavna karakteristika bolesti. Budući da tijek bolesti može biti vrlo varijabilan, od blagog oligoartritisa do teškog progresivnog poliartritisa s velikim oštećenjima, potrebno je što prije dijagnosticirati i započeti liječenje kako bi se usporio tijek bolesti koja značajno utječe na kvalitetu života, od blage ukočenosti i bolova u zglobovima do neizdrživih bolova te tako bolest znatno umanjuje pacijentovu radnu sposobnost i dovodi do teške invalidnosti. Stoga RA ima veliko socijalno i medicinsko značenje.

Reumatoidni artritis zahvaća do 3% odraslog stanovništva, a žene oboljevaju 2 do 3 puta češće od muškaraca, a najčešće se javlja između 30. i 50. godine života. Danas se zna da RA češće nastaje u genetski predisponiranih osoba koji imaju HLA-DR4, te djelovanjem različitih infektivnih i artritogenih čimbenika. Najvažniji okolišni rizični čimbenik je pušenje, a onečišćenje zraka je vjerojatni. Nadalje, mogući protektivni čimbenici su povećan unos vitamina D i konzumacija alkohola.

Za dijagnosticiranje RA su značajni kriteriji iz 1987. razvijeni od ACR zbog povijesnog i istraživačkog značaja, a novi kriteriji su donešeni 2010. u suradnji ACR i EULAR-a

Liječenje reumatoidnog artritisa se svodi na zaustavljanje upalnog procesa, olakšavanje simptoma, sprječavanje daljnjeg uništavanja zglobova i poboljšanje, te sprečavanje dugoročnih posljedica. Postoji nekoliko klasa lijekova, protuupalni nesteroidni lijekovi (NSAID), bolest modificirajući antireumatski lijekovi (DMARD), imunosupresivi, kortikosteroidi i fizikalna terapija. Na kraju se koriste kirurški zahvati, sinovektomija, rekonstruktivna kirurgija i artrodeza.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, dijagnoza, terapija

SUMMARY

The aim of this systemic review is to describe rheumatoid arthritis, it's prevalence, possible causes, clinical manifestations, differential diagnosis, treatment and outcomes. Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease of an unknown cause which affects multiple organ systems.

Characteristic for rheumatoid arthritis is persistent synovitis which most often affects symmetrical peripheral joints. The inflamation causes the destruction of cartilage and bone erosion which is the main characteristic of the disease. Since the course of the disease can be highly variable, from mild oligoarthritis to severe progressive polyarthritis with major impairments, it is necessary to diagnose and initiate treatment as early as possible to slow down the course of disease that significantly affects the quality of life, from mild stiffness and joint pain to unbearable pain. Rheumatoid arthritis significantly reduces the patient's work ability and leads to severe disability. Therefore, RA has a great social and medical meaning.

Rheumatoid arthritis accounts for up to 3% of the adult population and women suffer 2 to 3 times more than men, and most commonly occurs between 30 and 50 years. It is known that RA is more commonly found in genetically predisposed persons with HLA-DR4 and other various infectious and arthrogenic factors. The most important environmental risk factor is smoking and air pollution is probable. Furthermore, possible protective factors are increased vitamin D intake and alcohol consumption.

For the diagnosis of RA, significant criteria have been developed by ACR in 1987 and those are important due to historical and research significance and new criteria were adopted in 2010 by ACR and EULAR.

The purpose of treatment of rheumatoid arthritis is to reduce or stop the inflammatory process, relieve the symptoms, prevent further joint destruction, improve and prevent long-term consequences. There are several classes of drugs, anti-inflammatory non-steroidal drugs (NSAIDs), disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), immunosuppressants, corticosteroids and physical therapy. In the end, surgical procedures, synovectomy, reconstructive surgery and arthrodesis are used.

Key words: rheumatoid arthritis, diagnosis, treatment

UVOD

Reumatoidni artritis je kronična autoimunosna upalna bolest nepoznata uzroka koja zahvaća više organskih sustava. Karakteristično za RA je perzistirajući sinovitis koji najčešće simetrično zahvaća periferne zglobove, osobito šake i stopala. Upala uzrokuje destrukciju hrskavice i kasnije koštane erozije, što je glavna karakteristika bolesti (1). U nekih ljudi RA također može zahvatiti druge organske sustave uključujući kožu, oči, pluća, srce i krvne žile. Tijek bolesti je varijabilan, od blagog oligoartritisa do teško progresivnog poliartritisa s teškim oštećenjem (2, 3).

REUMATOIDNI ARTRITIS U POVIJESTI

Zanimanje za povijest bolesti ne dolazi iz banalnog razloga obožavanja povijesti, već zato što nas ta povijest može podučiti kako su je liječili ili nam pokazati novi put za istraživanje bolesti. Neki autori su zagovarali ideju da je RA relativno nova bolest koja je orginalno potekla iz arhaične Amerike te su tako implicirali posebne genetske ili okolišne faktore. Pregledavajući medicinsku i nemedicinsku literaturu, vizualnu umjetnost i paleopatološke nalaze, ustanovljeno je bez sumnje da su postojali ankilozantni spondilitis, giht i osteoartritis tisućama godina ranije, ali za RA nije toliko jasno. Pojam „ reumatoidni artritis“ je relativno nov te se pojavljuje u Britanskoj nomenklaturi 1922. i u SAD-u 1941. godine (4).

Carak Samhita, medicinski tekst iz Indije star preko 2000 godina, opisuje kronični simetrični poliartritis koji je uzrokovao nodule, kontrakture i atrofiju udova. Scribonius Largus je pisao u Rimu oko 100. godine o poliartritisu u „starijih žena“ (što je za ono doba označavalo žene starije od 35 godina). Soran s Efeza, iz 2. stoljeća, opisivao je bolove koji su se izmjenjivali na zglobovima koji su postajali izopačeni, a zahvaćeni su bili prsti ruku i nogu koji su se mogli ograničeno pomicati i bili su deformirani u stranu i unatrag što bi moglo označavati deformitet labuđeg vrata na prstima. Rimski car Monomachus Konstantin IX iz 10. st. imao je rekurentni upalni poliartritis, a opisao ga je Michael Psellus u djelu Chronographia. Car je imao kontrakture i deformitete šaka što je naposljetku dovelo do ozbiljne invalidnosti koja ga je prikovala za krevet. Prvi detaljni opis kliničke slike RA se pridaje Landreu-Beauvaisu iz Pariza 1800. godine. Njegov prvi pacijent je iznenada osjetio bolove u laktovima, zapeščima, koljenima i stopalima; zglobovi su bili nepokretni. Drugih 8 pacijenata koje je opisao isti doktor su sve bile žene. U svojoj tezi Landre-Beauvais također

ističe ulogu hladnog vremena, vlažnog zraka, neredovitih menstruacija te da bolest započinje u prstima šaka i da se kasnije širi na ostale zglobove. U dva slučaja autopsije nađene su lezije reumatoidnog artritisa, natečeno periartikularno tkivo, nepravilno organizirane hrskavice s ulceracijama, propadanje kostiju ili fuzije kostiju. Nije bilo prisutno tofa za koje se već onda znalo da sadrže urate. Autor je zaključio da bolest češće zahvaća žene, naročito iz nižih društvenih slojeva koje su astenične građe te da je karakteristično trenutno zahvaćanje više zglobova, ali je bolnost manja nego u gihtu. U 19. stoljeću mnogi drugi liječnici kao John Haygarth, Cruveilher, Adams opisuju bolesti koje prvo zahvaćaju prste a potom se šire na druge zglobove, crtaju „labuđe“ deformitete prstiju i erozije interfalangealnih zglobova te opisuju jutarnju zakočenost, a sve to je češće zahvaćalo ljude nižih klasa. Vizualna umjetnost, pogotovo neke Flamanske slike, pokazuju kliničku sliku RA, deformitete u zapešću s flektiranim koljenima, simetrična nateknuća metakarpofalangealnih zglobova koja sugeriraju na RA. Iako su te slike realistično napravljene, one se značajno razlikuju od preciznih znanstvenih ilustracija čija je jedina svrha prikazivanje određenih detalja (4).

U paleopatologiji nema definitivnih dokaza za RA jer su karakteristične erozije na šakama i stopalima najmanje očuvane. Nađeno je nekoliko kostura s erozijama kostiju na mjestima tipičnim za RA u Engleskoj, Francuskoj i Sudanu i u Amerikama mnogo kostura američkih starosjedioca. Spondiloartropatije, osteoartritisi i giht se mogu isključiti na temelju distribucije lezija te se vjeruje da su ti ljudi bolovali od RA (4).

Iz svega ovoga može se zaključiti da RA češće zahvaća ljude, više žene nego muškarce, koji su mu podložni zbog genetskih i okolišnih čimbenika.

Još uvijek dovoljno ne razumijemo koliko su točno okolišni čimbenici kao prehrana, životne navike, migracija i određene infekcije važni za ekspresiju bolesti, ali se već dulje vrijeme zna da je konzumacija duhana nezavisni značajni pozitivni faktor koji može značajno utjecati na pojavnost i ekspresiju RA (4).

EPIDEMIOLOGIJA

Mjerenje incidencije i prevalencije RA predstavlja metodologijski problem. Idealna studija incidencije bila bi vođena u obliku kontinuiranog nadzora stabilne populacije kroz što dulji vremenski period. Zbog relativno male incidencije RA, provedeno je samo nekoliko studija s dovoljno velikim brojem ljudi i naknadnim praćenjem (4). Također, 2010. godine uvedene su nove smjernice za dijagnozu RA, tako da je potrebno poznavanje novih i starih smjernica (više o njima napisano je u drugom poglavlju).

Prema studijama, incidencija za RA za muškarce je od 0.15 do 0.26 na 1000, a za žene od 0.24 do 0.60 na 1000 u godini dana. Studije pokazuju da incidencija RA raste sa starošću do sredine 70 tih godina. Studije također pokazuju da se nakon 70 godina incidencija smanjuje i da je incidencija veća u žena nego u muškaraca, s iznimkom u najstarijoj životnoj dobi (4).

Prevalencija se kreće od 1 do 3%, (1) a žene obolijevaju od 2 do 4 puta češće nego muškarci (4).

Također postoje geografske varijacije. Sjeverna Amerika, sjever Europe i Bliski istok imaju veću prevalenciju od ostalog svijeta, a Azija i Afrika manju (6). Određena sjeverno-američka indijanska plemena, uključujući Pimu, Yakimu i Chippewu imaju veću prevalenciju RA nego druga plemena, Blackfeet i Haida. RA je također iznimno rijedak u ruralnim afričkim crnim populacijama te određenim kineskim grupama,(4) a općenito je češći u urbanim djelovima (6).

Incidencija kroz vrijeme u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala je pad RA u žena između 1976. i 1987. godine te da se prepolovila u muškaraca i žena između 1965. i 1990. u Pima indijanskom narodu. U Finskoj su bili slični rezultati, ali taj trend nije uočen u Rochesterovim podacima koji ne pokazuju pad proporcije pacijenata s erozivnim promjenama ili smrtnošću kroz 40 godina vezanim za RA (4).

Prema rezultatima u kojima je došlo do smanjenja incidencije pretpostavlja se da su uzroci tome okolišni čimbenici, naročito u djetinjstvu (4).

ETIOLOGIJA

Etiologija bolesti nije poznata, ali se smatra da RA može nastati u genetički predisponiranih osoba djelovanjem različitih, vjerojatno infektivnih, aritrogenih čimbenika (1).

OKOLIŠNI ČIMBENICI

Pušenje duhana, rizik koji se može kontrolirati, je jedan od najjačih poznatih okolišnih čimbenika koji djeluju na nastanak RA. Kao rizik je utvrđen prije više od desetljeća, a naknadno je potvđen mnogim studijama (6). Pušenje je snažno povezano s nastankom RA s pozitivnim ACPA-om i RF i rizik raste s brojem godina pušenja i brojem kutija cigareta koje se popuše u jednom danu. Rizik za nastanak RA od pušenja ostaje povišen i do 20 godina nakon prestanka pušenja (6). Među pripadnicima crne rase rizik od nastanka RA povezan s pušenjem je limitiran na teške pušače (definirane kao 10 kutija/godina ili više) te je uvećan za 35% (6).

Drugi čimbenici za koje se pretpostavlja da povećavaju šansu od oboljevanja RA su transfuzije krvi, pretilost, izloženost mineralnim uljima i SiO_2, promjena crijevne flore (6) i pretilost (4).

Zaštitini faktori koji se spominju su kontracepcijske pilule, trudnoća, prehrana bogata Ω-3 i Ω-9 masnim kiselinama te normalnim razinama α-tokoferola i β- karotena (6), konzumacija alkohola te liječenjem određenim statinima (4, 6, 7).

GENETSKI ČIMBENICI

Braća oboljelih od RA imaju 2 do 4 puta veću šansu da će i sami oboljeti u usporedbi sa zdravim pojedincima. Ovaj povećani rizik je posljedica ili zajedničkih gena ili zajedničkih okolišnih čimbenika, iako je veća pojavnost u monozigotičnih (15%) nego dizigotičnih blizanaca (5%) (4).

Zajedničko mnogim autoimunosim bolestima je da se genetička istraživanja bave genima unutar MHC regije na 6. kromosomu. Za neke se alele HLA-DR4, čiji kod kodira proteine za vezivanje peptidnih antigena za prezentaciju T limfocitima, smatra da pridonose povećanoj incideciji RA (6). U zadnje vrijeme spominju se mnogi drugi

geni, neki od njih su PTPN22 koji je odgovoran za unutarnju signalizaciju T stanica, PADI4 koji je odgovoran za posttranslacijsku zamjenu arginina u citrulin te tako može biti odgovoran za stvaranje anti CCP protutijela, CTLA4 koji je negativan regulator za T staničnu aktivaciju, TNFAIP3 koji se nalazi na kromosomu 6q23, a koji je potentan inhibitor NF-kB signalnog puta i nužan je za terminaciju TNF-α induciranog signala (6).

EGZOGENI ANTIGENI

Znanstvenici pokušavaju dokazati infektivnu etiologiju RA, ali nisu dokazali niti jedan organizam koji uzrokuje RA u rizičnih osoba (8).

Bakterije su uvijek zanimljive kao inducirajući antigeni za RA jer mikobakterijski i streptokokalni antigeni induciraju eksperimentalni upalni artritis kao i bakterije iz normalne crijevne flore ili usne šupljine poput Porphyromonas gingivalis. RT-PCR je detektirao mnoge rRNA sekvence u sinoviju kod pacijenata sa RA, ali nije identificiran jedan određen organizam povezan sa RA. Te rRNA sekvence se vjerojatno nađu u zglobu kada se regrutiraju fagociti koji u sebi imaju bakterijske rRNA i sa sobom ih donesu u zglob. Bakteriološke kulture zgloba su negativne. Takva sekundarna „kolonizacija“ upaljenog sinovija može doprinijeti razvoju RA jer su bakterijske komponente moćni aktivator urođenog imunološkog sustava i mogu poslužiti kao adjuvant za reakciju T i B limfocita (6).

Virusi su poznati kao uzrok upale zglobova kod ljudi. Neki od njih su rubella, parvovirus B19, arbovirusi i chikungunya. PCR metodom nisu nađeni ili nisu konzistentni rezultati u zglobovima kod pacijenata sa RA. Epstein-Barr virus uzrokuje doživotnu infekciju i stoga je zanimljiv kao organizam koji bi mogao biti jedan od uzroka RA pogotovo kad se zna za abnormalni imunosni odgovor na EBNA-1. Taj antigen sadrži ponavljanja glicin-arginina slična onima u nekoliko citruliniranih autoantigena kao keratin i fibrilarin (6).

PATOLOGIJA

Tradicionalno se smatralo da početak bolesti započinje jasnim kliničkim znakovima kao što je nateknuće zgloba ili nelagoda u zglobu. Međutim, danas se zna da bolest započinje i godinama prije tih kliničkih znakova pojavom protutijela specifičnih za RA. Vremensko razdoblje u kojem pacijent nema simptoma, ali je pozitivan na ta specifična protutijela, naziva se pretkliničkim periodom (6).

PODJELA RA

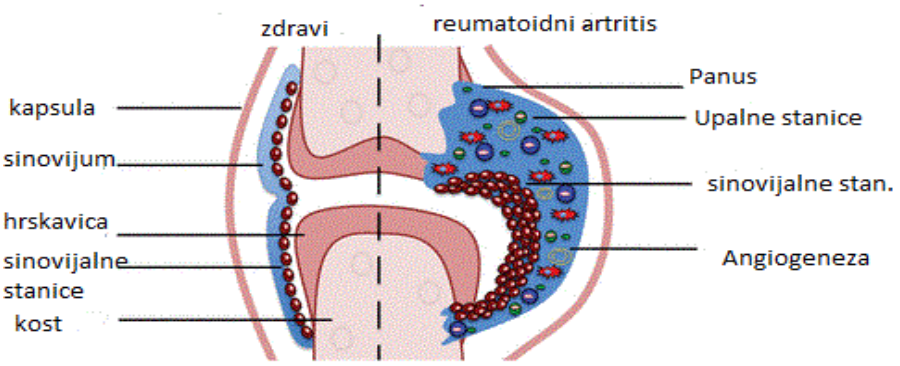
RA se može podijeliti na dva tipa, seropozitivni i seronegativni. 80% pacijenata sa RA su seropozitivni. Otkrićem novih protutijela vezanih uz RA kao antikarbamilirana protutijela uz već postojeći RF i anticitrulinirana protutijela smanjuje se postotak seronegativnih RA. Iako se dijagnosticira više seropozitivnih RA, temeljem studija epidemiologije i genetike, patogeneza seropozitivnih i seronegativnih RA je različita (6).

MAKROSKOPSKI I MIKROSKOPSKI IZGLED ZGLOBA

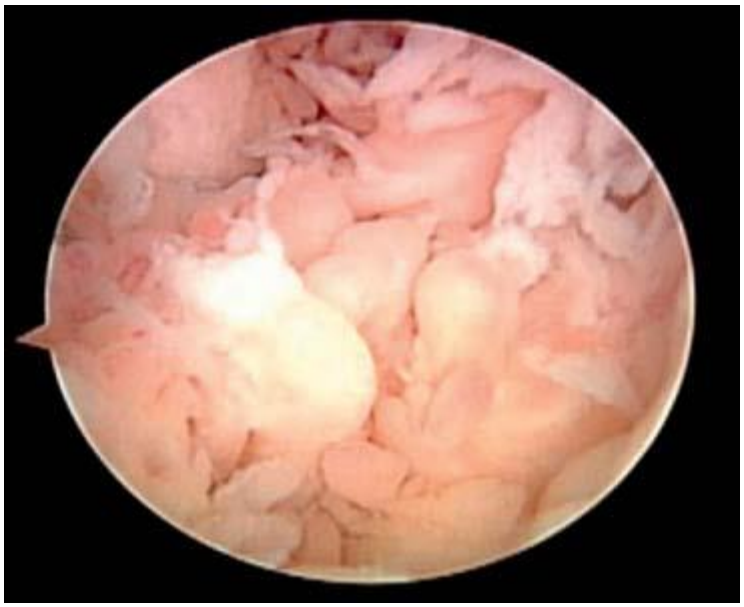
Upala zglobova koji su obrubljeni sinovijem karakterističan je znak RA. U zdravom zglobu sinovijalna membrana je sastavljena od stanica koje su se diferencirale iz embrionalnog mezenhima i obrubljena fibroznom vezivnom kapsulom. Sinovijalna membrana i vezivna kapsula vežu se na na granici zglobne hrskavice i koštanog tkiva. U sinovijalnoj membrani postoje dvije vrste stanica koje se mogu razlikovati imunohistokemijskim metodama. Tip A ili makrofazima slične stanice koje sadrže izražen Golgijev aparat, lizosome i vakuole te imaju malen endoplazmatski retikulum jer su one primarno fagocitne stanice za koje se pretpostavlja da fagocitiraju čestice i tako čiste zglobnu šupljinu. Također imaju receptore za Fc domenu IgG. Tip B stanice su slične fibroblastima te sadrže mnogo organela potrebnih za sintezu proteina koje izlučuju te nemaju receptore za Fc imunoglobulin (6).

U RA kronična upala zglobova dovodi do klinički značajne sinovijalne upale koja naposljetku dovodi do destrukcije zglobne hrskavice i kosti. Makroskopski je vidljivo upaljeno sinovijalno tkivo koje je hipertrofirano, a sinovijalna površina je edematozna s viloznim projekcijama koje se šire u zglobni prostor. Također karakteristično za RA je panus koji se u ovakvom obliku ne vidi u drugim upalnim i neupalnim artritisima. Panus prekriva zglobnu hrskavicu, a nastaje iz sinovijalne membrane te potiče daljnju

destrukciju tkiva. Na površini panusa dominiraju stanice slične fibroblastu, a u dubljim slojevima prevladavaju makrofazi gdje ima manje drugih upalnih stanica nego u sinovijalnom tkivu koje je udaljenije od kosti. Mikroskopske promjene sinovijalne membrane nisu jedinstvene za RA, ali određeni histološki nalazi mogu poduprijeti kliničku dijagnozu kao npr. hiperplazija sinovijalne membrane s infiltratom upalnih stanica, a ponekad mogu biti vidljivi i germinativni centri, neovaskularizacija i u klinički aktivnoj bolesti, depoziti fibrina (6). U subhondralnom dijelu kosti se javlja osteoporoza, a progresijom bolesti dolazi do destruktivnih promjena u obliku sitnih fisura na mjestu insercije zglobne čahure u kost koje vode do subluksacija i ankiloza (1).



Slika 1. Prikaz normalnog i oboljelog zgloba, dostupno na http://www.biochemsoctrans.org/content/41/3/783 (9)



Slika 2 Artroskopski prikaz oboljelog lakatnog zgloba, dostupno na https://clinicalgate.com/management-of-loose-bodies-and-other-limited-procedures/ (10)

Dok u zdravom zglobu sinovijalna membrana ima do 2 stanice, u RA sinovijalna membrana može zadebljati do 12 stanica, a individualne stanice mogu izgledati hipertrofično. Do tog zadebljanja dolazi većinom zbog dolaska stanica monocitno-makrofagnog porijekla iz koštane srži, iako ima i stanica koje su se podjelile iz stanica tipa B. Sve te stanice su značajne jer su one izvor citokina i ostalih upalnih medijatora te pridonose kroničnoj upali i kao izvor enzima koji degradiraju zglobni matriks (6).

Upalni infiltrat se sastoji od T i B limfocita, plazma stanica, makrofaga, manjeg broja dendritičkih stanica, mastocita, NK stanica te ponekog neutrofila. Neutrofili su zastupljeniji u sinovijalnoj tekućini nego u sinovijalnom tkivu, ali ih ima više u sinovijalnom tkivu u akutnoj bolesti (6).

TOPLJIVI FAKTORI U REUMATOIDNOM SINOVIJU

Interakcije između svih stanica u fiziološkim procesima se, kao i u patološkim, reguliraju staničnom komunikacijom koja se odvija izlučenim faktorima. Danas se sve više tih faktora identificira i otkriva se njihova uloga. Ti proteinski medijatori koje izlučuju stanice se kategoriziraju kao citokini, kemokini ili faktori rasta, ovisno o aktivnosti koju uzrokuju. Međutim ta klasifikacija je atrificijelna jer mnogi od tih faktora imaju karakteristike više kategorija. Za RA su bitni TNF, IL-1, 6, 10, 12, 15 17, 18,23, TGF-β, metaboliti arahidonske kiseline, kemokini, sustav komplementa i ligandi za Toll-like receptore (6).

Mnogobrojne stanice sintetiziraju TNF, ali dominantno makrofazi i monociti, koji je značajan proupalni faktor. U RA te stanice najviše proizvode TNF u reumatoidnom zglobu. TNF induciraju IL-1, 6, 8, 10, GM-CSF, IFN-γ i sam TNF. Blokiranje TNF monoklonalnim protutijelima je jedan od načina liječenja RA (6).

IL-1 proizvode mnoge stanice, uključujući endotelne stanice, limfocite, neutrofile, monocite i makrofage te je također značajan proupalni faktor. On stimulira otpuštanje prostaglandina, koji induciraju vrućicu, proteine akutne faze, MMP-a, kemokina, TNF i IL-6 te smanjuje sintezu proteoglikana od hondrocita. Uzrokuje gubitak apetita i socijalno povlačenje te smanjuje potrošnju energije što se skupno naziva „bolesničkim ponašanjem“. Aktivnost IL-1 smanjuje njegov antagonist, IL-1 Ra koji je

kodiran na IL1RN genu. Rekombinantna verzija IL-1Ra anakinra je odobrena za liječenje RA (6).

IL-6 ima proupalna i antiupalna svojstva. Najpoznatiji je po stimuliranju B limfocita da povećaju proizvodnju imunoglobulina i da se diferenciraju u plazma stanice. U RA najviše ga proizvode FLS, hondrociti i makrofazi. Induciraju ga TNF i IL-1, a IL-6 smanjuje ekspresiju istih. Protutijelo za IL-6 tocilizumab poboljšava simptome u RA i smanjuje upalne markere, naročito CRP (6).

IL-10 je dominantno antiupalni citokin. Luče ga Th2 limfociti i u većim količinama makrofazi. Razine IL-10 su inverzno povezane s destrukcijom zgloba u RA. IL-10 smanjuje razine IL-1, TNF i drugih upalnih citokina. Iako IL-10 ima sva ta svojstva, on nije univerzalni imunosupresiv jer stimulira limfocite B da proliferiraju i diferenciraju u plazma stanice. Rekombinantni IL-10 nema pozitivnih rezultata u liječenju RA (6).

IL-17 posjeduje proupalna svojstva na različite stanice što dovodi do sinteze prostaglandina, dušikovog oksida, citokina i kemokina. IL-17 inducira IL-1 i TNF sintezu u sinovijalnim makrofazima i fibroblastima. Također inducira osteklastogenezu preko osteoblasta i sinovijalnih fibroblasta te stimulira sintezu sustava komplementa. Blokada IL-17 smanjuje upalu i oštećenje zglobova u miševa (6).

OŠTEĆENJE ZGLOBA

Enzimatsko oštećenje ekstracelularnog matriksa je glavni mehanizam oštećenja hrskavice, ligamenta i tetiva u RA. Naročito se oštećuje hrskavica koja je podložna oštećenju više različitih enzima koji pojedinačno imaju definirane substrate. Te proteinaze proizvode stanice unutar panusa i stanice unutar sinovijalne membrane koje su udaljene od kosti i od samih hondrocita. Ti enzimi su potencijalne terapeutske mete budućih blokatora za očuvanje zglobova u RA (6).

Ima mnogo tipova kolagenaza koje luče različite stanice, njihovo bitno djelovanje je cijepanje kolagena i agrekana. TNF i IL-1 povećavaju aktivnost kolagenaza te se blokada kolagenaza smatra važnim terapijskim ciljem.

Streomelizinska grupa metaloproteinaza degradira nekolagenski dio ekstracelularnog matriksa, a to uključuje proteoglikane, fibronektin, laminin. Kolagen inducirajući artritis kod miševa bez metaloproteinaze-3 je imao puno veće oštećenje zgloba iako

nije bilo te metaloproteinaze, tako da uloga tih enzima u destrukciji zgloba još nije razjašnjena. Izgleda da ti enzimi također djeluju na proteine izvanstaničnog matriksa, uključujući citokine, kemokine i njihove receptore (6).

KLINIČKA SLIKA

Simptomi bolesti RA u oko 80% pacijenata počinju postupno, a klinički postane očita nakon neke blaže infekcije, (1) do 15% akutno kao eksplozivni poliartritis s upalom u malim i velikim zglobovima, a u manjem postotku atipično s jednostavnim bursitisom ili tendinitisom. Iako osobe koje bivaju zahvaćene imaju između 40 i 60 godina, bolest može započeti bilo kad u životu (5). Pacijent se često „loše osjeća“, umara se, znoji se, gubi apetit te mršavi i može imati vrućicu (1). U starijih pacijenata bolest češće započinje postepenim općenitim simptomima kao što su vrućica i konstantan umor bez tegoba u zglobovima (5).

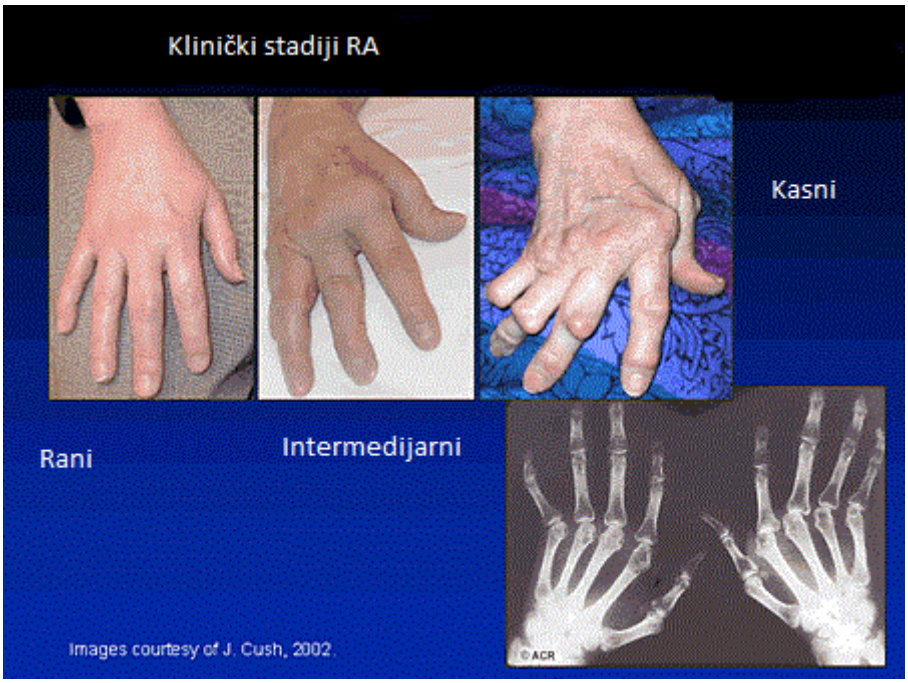
ZGLOBNE PROMJENE

Pojavljuje se jutarnja zakočenost zglobova, naročito u šakama, koja popušta razgibavanjem. Ta zakočenost s prolaskom vremena postaje sve dulja. Zakočenost je posljedica edema zglobne čahure i periartikularnih tkiva u periferiji te je zbog toga najjasnije prisutna u malim zglobovima šaka i stopala. Bol je u početku slaba te se osjeća samo kod pritiska (Gaenslenov znak – bol kod rukovanja) ili pokreta. Nakon tih bolnosti pojavljuje se objektivni znak artritisa, oteklina zgloba. Također će najčešće prvo nateknuti zglobovi šaka i stopala, a vrlo često su nateknuća simetrična na istim zglobovima na istim okrajinama. Osim simetrije karakterističan je i raspored artritičnih zglobova, otečeni su metakarpofalangealni i proksimalni interfalangealni zglobovi, dok su distalni interfalangealni zglobovi obično pošteđeni. Artritis se zatim širi centripetalno po udovima. Progresijom bolesti zahvaćeni bivaju koljena i laktovi te na kraju ramena i kukovi. Također ponekad znaju biti zahvaćeni i drugi zglobovi kao akromioklavikularni ili temporomandibularni zglob pa pacijent ima poteškoća s žvakanjem, sternomioklavikularni i zglobovi grkljana pa se javlja promuklost; između slušnih kostiju što uzrokuje nagluhost; intervertebralni zglobovi cervikalnih kralježaka što može dovesti do pomaka trupova kralježaka i kasnijeg nastanka ankiloze (1). Cervikalna zahvaćenost će se pojaviti u 80% pacijenata sa RA, a najčešće je nalazimo kod onih koji slabo kontroliraju bolest. Rizični faktori su upotreba glukokortikoida, nesuradljivost pacijenta i rani početak bolesti (4).

Progresijom bolesti u području ručnog zgloba, koji je osobito sklon ankilozi zbog mnogo zglobnih površina, može doći do zakretanja šake prema radijalno, a budući da su prsti u ulnarnoj devijaciji, cijela šaka poprima izgled slova z. U području glavice

ulne često se razvije tenosinovitis ekstenzornih tetiva 4. i 5. prsta i granulacijsko tkivo iz tetivne ovojnice nagriza tetivu, a s donje strane se mehanički tare o rub glavice i stiloidnog nastavka ulne što može dovesti do rupture tetive i nemogućnosti ekstenzije 4. i 5. prsta. Laktovi se mogu flektirati zbog kontraktura. Ramena također bivaju zahvaćena u kasnijem stadiju i na njima nastaje adukcijska kontraktura (1).

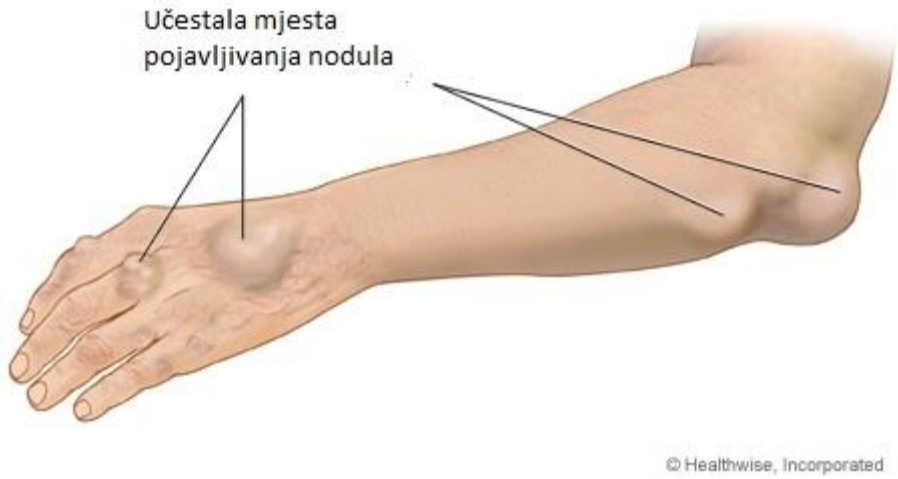
Na stopalima nastaju slične deformacije kao i na šakama, prsti razvijaju fibularnu devijaciju, a može nastati haluks valgus. Gležnjevi isto natiču i postaju slabo gibljivi. Koljena su često zahvaćena obilnim izljevom i bujanjem zglobne čahure te su podložna fleksijskoj kontrakturi, a na dorzalnoj strani u poplitealnoj jami može nastati Bakerova cista koja može rupturirati i izliti sadržaj po potkoljenici koja postane nateknuta i bolna (1). Kukovi kao i ramena budu zahvaćeni kasnije u bolesti, a teška oštećenja opažaju se na glavi femura i acetabulumu. Reumatoidni koksitis može posve onemogućiti hod ako dođe do kraniolateralnog pomaka glave femura.



Slika 3. Prikaz stadija deformacija šake, dostupno na http://www.medscape.org/viewarticle/499279_4 (11)

VANZGLOBNE PROMJENE

Najuočljivije vanzglobne promjene su one na koži, koje se prezentiraju u obliku čvorića u 20% pacijenata, općenito u onih s jačim simptomima bolesti i s visokim titrom RF, i u tetivama što može dovesti do rupture te uzrokovati funkcijsko oštećenje (1). Ti čvorići su relativno duboko, čvrsti su i bezbolni te nastaju na području koje je pod pritiskom. Ako je potrebno, biopsijom čvorića se može olakšati dijagnoza jer reumatoidni čvorići imaju specifičan histološki izgled koji se zove nekrobioza, fibrinoidna degeneracija vezivnog tkiva koje je okruženo palisadnim histiocitima (4).



SLIKA 4. Prikaz ruke s reumatoidnim čvorićima, dostupno na http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/rheumatoidnodules2 (12)

Vaskulitis malih krvnih žila može uzrokovati ishemijske promjene, nekroze i ulceracije, osobito na prstima ruku i nogu.

Na srcu može zahvatiti perikard te uzrokovati perikarditis koji može biti eksudativan, ali je rijetko dovoljno obilan da izazove tamponadu, češće je konstriktivan te se takav manifestira zaduhom i zatajenjem „desnog“ srca. Nodularne promjene u miokardu ili na zaliscima mogu se očitovati smetnjama u provođenju električnog signala ili insuficijencijom zalistaka.

Na plućima se može razviti pleuritis, subpleuralno mogu nastati čvorići koji rijetko mogu rupturirati i uzrokovati pneumotoraks. Također može nastati difuzna intersticijska fibroza (1).

Na oku nastaje episkleritis koji može zahvatiti dublje slojeve oka te perforirati skleru (1). Pojavljuje se u 1 % oboljelih od RA, a započinje kao bezbolno crveno oko bez gubitka vida i bez eksudata (4).

Na perifernim živcima karakterističan je mononeuritis koji može pogoditi više živaca što se očituje smetnjama osjeta i motorike. Neki živci mogu biti komprimirani eksudatom ili granulacijskim tkivom, a najčešće je to živac medijanus pa nastaje sindrom karpalnog kanala.

Kosti, osim periartikulare erozije, u RA imaju i sistemni gubitak što pacijente ugrožava od osteoporoze i fraktura. Osim terapije glukokortikoidima, rizični faktori su starost, nepokretnost, gubitak tjelesne mase i pojačano upalno stanje. Sistemna upala zbog RA pojačava ekspresiju faktora rasta, uključujući faktor za stimuliranje makrofaga i receptor za aktivaciju nuklearnog faktora KB ligandom koji promovira diferencijaciju osteoklasta i, konačno, resorpciju kosti.

DIJAGNOZA

Rana dijagnoza je nužna za uspješno liječenje RA jer ishod liječenja izravno ovisi o anatomskom stadiju tijekom kojeg je započeta terapija (1).

Kod postavljanja dijagnoze ili prvog pregleda pacijenata potrebno je učiniti relevantnu kliničku, laboratorijsku i funkcijsku procjenu stanja jer pacijent postaje sam sebi kontrola i prati se u odnosu na početno stanje (1). Nakon ispitivanja pacijenta o njegovim simptomima prelazi se na pregled pacijenta. Radi se status pacijenta te se posebno ispituju zglobovi, a naročito zglobovi šaka i stopala.

U laboratorijskoj obradi nužni su svi rutinski, hematološki i biokemijski parametri. U diferencijalnoj krvnoj slici se vide povišeni neutrofili i trombociti u aktivnom RA (6). Većina pacijenata ima normocitnu normokromnu anemiju kronične bolesti. U elektroforezi se može vidjeti hipoalbuminemija s povećanom globulinskom frakcijom i slikom poliklonske hipergamaglobulinemije. Oko 10% pacijenata ima normalnu vrijednost sedimentacije eritrocita, ostali povišenu te povišen CRP, naročito u aktivnoj bolesti (1).

Serološkim testiranjem traži se RF uglavnom IgM skupine iako postoje i drugi (IgG, IgA i rijetko IgD i IgE). On se nalazi u 60-80% oboljelih. S visokom senzitivnošću (60-70%) i specifičnošću (95%) pretraga CCP2 se smatra zlatnim standardom u dijagnzi RA. Također još postoje protutijela na karbamilirane antigene koja su značajna jer ti antigeni ne reagiraju križno na ACPA i nalaze se u 16% ACPA negativnih pacijenata (6).

Slikovne pretrage za dijagnozu su rentgen šaka i stopala gdje se vidi oteknuće mekih tkiva i stanjenje zglobnog prostora. Radiološka oštećenja velikih zglobova se najbolje vide u laktu, ramenu i koljenu. Koristi se još ultrazvuk za prikaz struktura mekih tkiva, tekućih kolekcija i integriteta mišića i tetiva. MRI i CT se također mogu koristiti za dijagnozu i utvđivanje progresije bolesti (6).

Nakon anamneze, statusa, slikovnih pretraga i laboratorijskih pokazatelja, konačna dijagnoza se postavlja uz pomoć revidiranih klasifikacijskih kriterija. Postoje dva takva kriterija: kriterij iz 2010. ACR/EULAR i 1987. ACR kojeg je zamjenio prvi, ali ga je potrebno znati zbog povijesnih i statističkih podataka.

TABLICA 1. (1) 1987 ACR klasifikacijski kriteriji za reumatoidni artritis
Ovi klinički kriteriji moraju biti uočeni od strane liječnika i moraju trajati najmanje 6 tjedana. Minimalno mora biti zadovoljeno 4 od svih 7 kriterija za dijagnozu RA.
Osoba može biti klasificirana kao da ima ili nema RA.

1) Jutarnja zakočenost koja traje najmanje 1 sat
2) Artritis najmanje triju zglobnih razina s oteklinom I izljevom
3) Artritis zglobova šaka (najmanje jedna od sljedećih razina mora biti otečena:radiokarpalna, metakarpofalangealna ili proksimalna interfalangealna razina)
4) Simetrične otekline I zahvaćenost zglobova
5) Supkutani čvorići
6) Tipične radiološke promjene
7) Pozitivan nalaz RF-a

TABLICA 2. (6) 2010 ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji za RA
Ciljana populacija bi trebala imati barem jedan zglob sa sinovitisom koji se ne može objasniti drugom dijagnozom. Ako je rezultat 6/10 ili veći tada je dijagnoza RA pozitivna
Veliki zglobovi (rameni, lakatni, zglob kuka, koljeni, skočni)
Mali zglobovi (2. do 5. Metakarpofalangealni, proksimalni interfalangealni, interfalangealni palčani i zapešće)

ZAHVAĆENOST ZGLOBOVA

1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 mala zgloba	2
4-10 malih zglobova	3
>10 zglobova(barem jedan mali zglob)	5

SEROLOGIJA

Negativni RF i negativna ACPA	0
Nisko pozitivni RF ili nisko pozitivni ACPA	2
Visoko pozitivni RF ili visoko pozitivni ACPA	3

REAKTANTI AKUTNE FAZE

Normalni CRP I SE	0
Abnormalni CRP ili SE	1

TRAJANJE SIMPTOMA

<6 tjedana	0
≥6 tjedana	1

LIJEČENJE

Što je ranija dijagnoza RA i raniji početak liječenja, to je bolji ishod za pacijenta. Budući da se oštećenja zglobova akumuliraju u RA, moguće je stadij bolesti definirati kao rani ako se ta oštećenja nisu još dogodila. U kliničkoj praksi većina reumatologa definira „rani RA“ kao bolest koja traje manje od 3 mjeseca, iako se pretpostavlja da bi optimalno liječenje trebalo započeti prije kraja 8. tjedna od početka bolesti (6). Liječenje je dramatično evolviralo zadnjih desetljeća i većina novo dijagnosticiranih pacijenata sa RA može očekivati remisiju ako je rano započeto liječenje.

Kriteriji ranog artritisa još nisu definirani, ali se ide tim putem (npr. novi kriteriji za dijagnozu RA iz 2010. godine) (6).

Do 60% svih pacijenata s ranim artritisom ima samolimitirajući ili benigni artritis. Za te pacijente je potrebno samo simptomatsko liječenje s nesteroidnim antiupalnim lijekovima. Oni ne mijenjaju ishod bolesti i korištenje istih kroz dugi vremenski period je povezan s mnogim nuspojavama. U svim oblicima artritisa preporučuju se fizikalni oblici liječenja kao hladni oblozi ili udlage da se spriječi mehanička iritacija. Iako nema dokaza za efikasnost, te mjere se preporučuju zbog nedostatka nuspojava. Preporuča se fizikalna terapija i općenito jačanje muskulature (6).

Lijekovi iz skupine DMARD se ne bi trebali početi koristit prije 6-12 tjedana nakon početka bolesti, ovisno o svakom pojedinačnom slučaju, jer se oni prepisuju na duga vremenska razdoblja, a njihove nuspojave su veće nego rizik da bolest nije samolimitirajuća. U kliničkoj praksi se zato nakon NSAID lijekova počinje davati kortikosteroide intraartikularno ili intramuskularno do 12. tjedna bolesti, (6) a studija (13) je pokazala da strogim 24 satnim mirovanjem nakon primitka intraartikularne injekcije kortikosteroida dolazi do boljih seroloških nalaza i kliničkog poboljšanja do 6 mjeseci. Jedna studija govori da se davanjem kortikosteroida kroz 3 tjedna kod pacijenata s vrlo ranim upalnim poliartritisom može sprječiti progresija u RA u 10% pacijenta i odgoditi liječenje lijekovima iz DMARD skupine (14).

Lijekove iz DMARD skupine se daje 6-12 tjedana nakon početka bolesti, same ili u kombinaciji s kortikosteroidima. Metotreksat je lijek prvog izbora po omjeru troška i dobiti. Drugi DMARD lijekovi kao leflunomid, klorokinin ili sulfasalazin se daju pacijentima s blažim oblikom bolesti ili s kontraindikacijama kao što je želja za

trudnoćom ili bolesti jetre ili bubrega. U zadnje vrijeme se preporuča „agresivna“ terapija koja kombinira određene DMARD lijekove s antagonistom TNF u ranoj „pozitivnoj po kriterijima“ bolesti. U tim randomiziranim studijama kombinacija klasične terapije s biološkim lijekovima je pokazala značajno bolje rezultate od klasičnog liječenja, ali treba uzeti u obzir da su te studije koristile ACR kriterije za RA iz 1987 (6).

Trenutno su biološki lijekovi indicirani samo za sigurnu dijagnozu RA i ako je barem jedan lijek iz DMARD skupine bio neučinkovit. U tijeku su nova istraživanja za primjenu bioloških lijekova sa DMARD ili samih u ranom RA (6).

Zbog značajno bolje terapije za RA koja se pojavila unazad zadnjih 20 godina, remisija bolesti se smatra kao ostvariv cilj za mnoge pacijente. Kako bi se mjerila aktivnost bolesti, koriste se različite skale koje pomažu u određivanju terapije kako bi se postigao zadani terapijski cilj. Liječenje RA do zadanog cilja značajno poboljšava ishod (15).

TABLICA 3. (16) Skale za mjerenje aktivnosti RA

			RAZINE AKTIVNOSTI BOLESTI		
SKALA	RASPON	REMISIJA	NISKA	SREDNJA	VISOKA
(DAS28) Zbroj aktivnosti bolesti u 28 zglobova	0 – 9.4	2.6≤	3.2≤	>3.2, 5.1≤	>5.1
(SDAI) Indeks pojednostavljene aktivnost bolesti	0.1 – 86.0	3.3≤	11≤	>11, 26≤	>26
(CDAI) Indeks kliničke aktivnosti bolesti	0 – 76.0	2.8≤	10≤	>10, 22≤	>22
(RADAI) Indeks aktivnosti bolesti RA	0 – 10	1.4≤	2.2≤	>2.2, 4.9≤	>4.9
(PAS ili PASII) Skala aktivnosti pacijenta	0 - 10	1.25≤	1.9≤	≥1.9, 5.3≤	>5.3
(RAPID) Indeks podataka rutinske procjene pacijenta	0 - 30	1≤	6≤	≥6, 12≤	>12

Reumatoidni artritis se liječi kirurški kada pacijent pati od ozbiljnih bolova i kako bi se poboljšala funkcija značajno deformiranih zglobova koji ne reagiraju na farmakološku i fizikalnu terapiju. Ovisno o potrebi pacijenta može se učiniti artroplastika kako bi se zamjenio dio ili cijeli zglob, artroskopija kako bi se uklonilo upaljeno tkivo, sinovektomija u kojoj se uklanja upaljena sinovijalna membrana koji nije reagirala na medikamentoznu terapiju nakon 12 mjeseci, resekcija falangealne glave na stopalu kako bi se palac mogao postaviti u ispravni položaj i operacija karpalnog kanala zbog sindroma karpalnog kanala (17).

SKUPINE LIJEKOVA ZA RA

NSAID – (acetilsalicilna, indometacin, diklofenak, ibuprofen, naproxen) inhibitori ciklooksigenaze, antiupalno i antipiretsko djelovanje, unose se oralno, metaboliziraju se u jetri i izlučuju bubrezima. Koriste se kao analgetici i antiupalni lijekovi. Ako se ne postigne terapijski učinak kroz 2 tjedna, terapija se mijenja. Imaju gastrointestinalne (gastroduodenalne lezije), renalne (retencija soli i vode, akutno zatajenje bubrega) nuspojave (6).

GLUKOKORTIKOIDI - (prednizon, prednizolon, metilprednizolon, deksametazon) protuupalno djelovanje preko brojnih signalnih puteva. Koriste se kratko do srednje dugo vrijeme. Dokazano je u studijama da prednizon, 10mg/d, poboljšava kliničku sliku i značajno zaustavlja daljnja oštećenja zgloba kod pacijenata s aktivnim RA koji se nisu prije liječili lijekovima iz DMARD skupine (18). Postoje naznake da također može modificirati RA, ali zbog nuspojava i zbog smanjenja antiupalnog učinka nakon godine dana bi se trebao primjenjivati s lijekovima iz DMARD kojima treba od 6 do 12 tjedana da počnu djelovati. Nuspojave su u obliku osteoporoze, miopatije, atrofije kože, trunkalnog adipoziteta, gastritisa, povećanog rizika od infekcija, metaboličkog i drugih (6, 4).

DMARD – (parenteralno zlato, bucilamin, sulfasalazin, hidroksiklorkinin, tetraciklin, azatioprin, minociklin, ciklosporin) To su najstariji lijekovi koji dokazano modificiraju tijek bolest RA. Daju se pacijentima koji ne mogu uzimati potentniju terapiju. Počinju djelovati nakon 12 tjedana te se koriste u liječenju ranog RA. Doziranje azatioprina je od 1-2.5 mg/kg/dnevno, a najčešće nuspojave su mučnina i povraćanje dok su rjeđe crvenilo, pankreatitis, stomatitis i kolestatski hepatitis. Ciklosporin se daje od 1 do 5

mg/kg/dan ali se izbjegava kod pacijenata s zatajenjem bubrega (klirens kreatinina je 60< mL/min) (6).

Metotreksat također spada pod DMARD lijekove, ali je najproučavaniji i najpotentniji. On je strukturalni analog folne kiseline i kao takav interferira s folnom kiselinom koja je kofaktor mnogim enzimima. Suprimira T staničnu aktivaciju i inhibira neutrofile. Tjedna doza je od 7.5 pa do 30 mg. Izlučuje se mokraćom i manjim djelom u žuči. Može se kombinirati s drugim sintetskim DMARD lijekovima kao intramuskularnim zlatom, ciklosporinom, leflunomidom i anti-TNF terapijom. Može izazvati leukopeniju, anemijiu i trombocitopeniju. Nuspojave ima i u gastrointestinalnom traktu, (dispepsija) teratogen je i hepatotoksičan te se uzima s folnom kiselinom koja značajno smanjuje sve nuspojave (6). Također je dokazano da može produljiti život oboljelih od RA u studiji (19).

Leflunomid je inhibitor pirimidin sinteze te blokira T staničnu proliferaciju. Daje se pacijentima s umjerenim ili jakim RA. Terapijska doza iznosi od 10 do 20 mg/dan. Monoterapija leflunomidom je efikasna kao metotreksatom te se može kombinirati sa TNF blokatorima, rituksimabom i metotreksatom. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne i hepatotoksičnost. Teratogen je kod pokusnih životinja i kontraindiciran za žene koje žele zatrudnjeti.

Tofacitinib je nedavno odobren za liječenje RA u Hrvatskoj. On blokira JAK3 i JAK1 te nešto slabije JAK2 tirozin kinazu. Preko tih JAK tirozin kinaza interferira s signalima citokina IL-2, IL-3. IL-4, IL-5, IL-15 i IL-21, interferonom i drugim značajnim molekulama u RA. Njegova djelotvornost je potvrđena u ORAL-STANDARD i ORAL-SOLO istraživanjima (20, 21).

BIOLOŠKI LIJEKOVI

Abatacept- protutijelo koje se veže na kostimulirajuću molekulu CD80 i prevenira aktivaciju limfocita T te posljedično suprimira upalu. Nuspojave su podložnost infekcijama i slabiji odgovor na cijepljenje. Može se kombinirati s metotreksatom. Bolji je od infliksimaba što se tiče liječenja RA (simptomatski, funcijski i kvalitetom zdravlja) i manja je sklonost razvijanja ozbiljnih infekcija u pacijenta (6).

Rituksimab- protutijelo koje se veže na CD20 limfocita B i dovodi do deplecije istih. Koristi se za liječenje teškog RA. Unatoč terapiji metotreksata kod pacijenata s

aktivnim RA, davanjem 2 infuzije rituksimaba dolazi do značajnog poboljšanja kliničkog stanja.(22) Nije izgledno da povećava rizik od infekcije, ali dovodi do nižih razina imunoglobulina (6).

IL-1 blokator (anakinra)- Anakinra je relativno siguran i umjereno efektivan lijek za RA. U usporedbi s drugim biološkim terapijama klinički pokazuje slabije rezultate iako nije u studiji izravno uspoređivan s drugim biološkim terapijama.(23) Siguran je u kombinaciji s drugim lijekovima iz DMRD skupine uz malo veću incidenciju infekcija (6).

IL-6 blokator (tocilizumab)- Koristi se u RA koji ne reagira na druge DMARD lijekove.Tocilizumab se veže na receptore za IL-6 i blokira njihovo djelovanje. IL-6 je multifunkcionalni citokin koji igra ključnu ulogu u RA. Tocilizumab pokazuje efikasnost u monoterapiji i s metotreksatom. Također, prema studiji (24), pokazuje dobre rezultate kod pacijenata koji nisu dobro reagirali na terapiju anti-TNF. Dovodi do značajnog kliničkog poboljšanja i općeg dobrog stanja te također smanjuje strukturalna oštećenja zgloba. Nuspojave su infekcije gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, glavobolje, povišene transaminaze i bol u gornjem djelu abdomena (6).

TNF antagonist (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab)- TNF faktor ima mnoge proinflamatorne efekte i igra glavnu ulogu u RA. Blokadom TNF molekula dolazi da značajnog i brzog poboljšanja u RA. Biranje između TNF antagonista ovisi o mnogo faktora. Budući da imaju jednaku efektinost i sigurnosni profil izbor ovisi o načinu primjene (infliksimab se daje intravesnki svakih 8 tjedana, a golimumab se daje 1 mjesečno), cijeni ili ako je pacijent imao nuspojave na prvi anti-TNF lijek (25). Klinički efekt se vidi nakon nekoliko tjedana od uzimanja lijeka. Terapija je uspješnija u kombinaciji s metotreksatom nego kao monoterapija. Nuspojave su infekcija, reaktivacija ili de novo infekcija tuberkulozom, povećan rizik od maligniih novotvorina i lijekom induciran lupus.

MOGUĆA BUDUĆA TERAPIJA

Mavrilimumab je humanizirano monoklonalno protutijelo koje se veže za GM-CSF, citokin kojeg primarno proizvode aktivirane T stanice i makrofazi. GM-CSF stimulira zdrave neutrofile, eozinofile i makrofage da proizvode proupalne citokine. Proizvodnju GM-CSF stimuliraju lipopolisaharidi, TNF, IL-1 i IL-23. Klinička istraživanja su u tijeku (6, 26, 27).

PROGNOZA

Nema jednog kliničkog, laboratorijskog ili drugog dijagnostičkog pokazatelja koji bi jasno mogao identificirati tko ima kakav rizik progresije bolesti iako postoje modeli predviđanja koji se temelje na nekoliko faktora kao što su radiološka progresija erozivne bolesti što proporcionalno upućuje na lošiju prognozu, titar antitijela (RF, anti-CCP) koji u niskim razinama ukazuju na bolju prognozu i obrnuto, razine reaktanata akutne faze, broj zahvaćenih zglobova i vrijeme proteklo od prvih simptoma bolesti, dijagnoze i liječenja (1, 6).

Treba razlikovati evaluaciju i prognozu. Evaluacija se radi tijekom bolesti kako bi se po potrebi promjenila terapija i poboljšala prognoza tako da se ne može postaviti točna prognoza za pojedinačnog pacijenta (6).

ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru prim. dr. sc. Porinu Periću na pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji na neizmjernoj i bezuvjetnoj podršci tijekom mog školovanja i studiranja, mojoj zaručnici koja je cijelo vrijeme bila uz mene i Goranu Brkiću na gramatičkim i pravopisnim korekcijama.

LITERATURA

1. Vrhovac B. I sur. INTERNA MEDICINA, 4. izd., ur Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B Zagreb: Ljevak 2008 Reumatoidni artritis, str. 1371-1378

2. By Mayo Clinic Staff Pristupljeno 25. 5.2017. Dostupno na: http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/home/ovc-20197388

3.. Medical Author: William C. Shiel Jr., MD, FACP, FACR Medical Editor: Melissa Conrad Stöppler, MD Medical Editor: Catherine Burt Driver, MD (Pristupljeno 25. 5.2017.) Dostupno na: http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/article.htm

4. Hochberg M C, Silman A J, Smolen J S, Weinblatt M E, Weisman M H Rheumatology 4. izd. Španjolska MOSBY ELESEVIER 2008 str. 751.- 773

5. Firestein G S, Ralph C B, Sherine E G, McInnes I B, O'Dell J R i sur., Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, urednici: Firenstein G S, Sherine E G, McInnes I B, 10. izdanje ELSEVIER 2017 Poglavlja 69-71 (1115-1212)

6. Hochberg M C, Silman A J, Smolen J S, Weinblatt M E, Weisman M H Rheumatology 6. izd. Španjolska MOSBY ELESEVIER 2015 Poglavlja 19 (145-150), 30 (231-236), 53-65 (415-521), 83-98 (691-814)

7. Effect of Atorvastatin on the Disease Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis: Double-Blind Randomized Controlled Trial Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948444/

8. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis: Song Li,1 Yangsheng Yu,1 Yinshi Yue,1 Zhixin Zhang,1,2 and Kaihong Su, Publicirano na internetu 2013., doi: 10.4172/2155-9899.1000174

9. Sarah Hawtree, Munitta Muthana, Anthony G. WilsonBiochemical Society Transactions Jun 01, 2013, pristupljeno 5. 6. 2017. Dostupno na: http://www.biochemsoctrans.org/content/41/3/783

10. Larry D. Field, Felix H. Savoie, III Management of Loose Bodies and Other Limited Procedures, pristupljeno 5. 6. 2017. Dostupno na: https://clinicalgate.com/management-of-loose-bodies-and-other-limited-procedures/

11. What Is "Early" and "Aggressive" Treatment of Rheumatoid Arthritis?, Presented by Sterling West, MD, FACP, FACR, pristupljeno 6. 6. 2017. Dostupno na: http://www.medscape.org/viewarticle/499279_4

12. WebMD Medical Reference from Healthwise Primary Medical ReviewerAnne C. Poinier, MD - Internal Medicine
Specialist Medical Reviewer Nancy Ann Shadick, MD, MPH - Internal Medicine, Rheumatology , pristupljeno 6.6. 2017. Dostupno na: http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/rheumatoid-nodules-2

13. Br J Rheumatol. 1994 May;33(5):464-8. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. Chakravarty K1, Pharoah PD, Scott DG. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8173852

14. Ann Rheum Dis. 2010 Mar;69(3):503-9. doi: 10.1136/ard.2009.119149. Epub 2009 Oct 12. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. Verstappen SM1, McCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DP; STIVEA investigators. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825849

15. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.

16. Disease Activity and Functional Status Assessments Pristupljeno 18. 6. 2017. Dostupno na: https://www.rheumatology.org/practice-quality/clinical-support/quality-measurement/disease-activity-functional-status-assessments

17. Rheumatoid Arthritis – Surgery Pristupljeno 10. 6. 2017. Dostupno na: http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/tc/rheumatoid-arthritis-surgery

18. Low-Dose Prednisone Therapy for Patients with Early Active Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Disease-Modifying Properties, and Side Effects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial: Amalia A. van Everdingen, MD; Johannes W.G. Jacobs, MD, PhD; Dirk R. Siewertsz van Reesema, MD; Johannes W.J. Bijlsma, MD, PhD 1 JANUARY 2002

DOI: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006 Dostupno na: http://annals.org/aim/article/715000/low-dose-prednisone-therapy-patients-early-active-rheumatoid-arthritis-clinical

19. Hyon K Choi, MDa, Miguel A Hernán, MDb, John D Seeger, PharmDb, d, Prof James M Robins, MDb, c, Prof Frederick Wolfe, Md: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08213-2 Pristupljeno 10. 6. 2017. Dostupno na: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673602082132

20. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis: Lisa M Lundquist, Sabrina W Cole, and Martha L Sikes Pristupljeno 10. 6. 2017. Dostupno na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133456/

21. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis: Ronald F. van Vollenhoven, M.D., Roy Fleischmann, M.D., Stanley Cohen, M.D., Eun Bong Lee, M.D., Ph.D., Juan A. García Meijide, M.D., Sylke Wagner, M.D., Sarka Forejtova, M.D., Samuel H. Zwillich, M.D., David Gruben, Ph.D., Tamas Koncz, M.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D., Sriram Krishnaswami, Ph.D., John D. Bradley, M.D., and Bethanie Wilkinson, Ph.D: Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112072#t=article

22. Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close D, Stevens R, Shaw T (2004). "Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis". N Engl J Med. 350 (25): 2572–81. doi:10.1056/NEJMoa032534. PMID 15201414 Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032534#t=article

23. Mertens, M; Singh, JA (21 January 2009). "Anakinra for rheumatoid arthritis.". The Cochrane database of systematic reviews (1): CD005121. PMID

19160248. doi:10.1002/14651858.CD005121.pub3 Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160248

24. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy, Atsushi Kaneko, Ther Adv Chronic Dis. 2013 Jan; 4(1): 15–21., doi:10.1177/2040622312466908, Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539265/

25. How To Choose An Anti-TNF Agent in RA, Stephen Paget, MD July 15, 2010 Dostupno na: http://www.medscape.com/viewarticle/724769

26. Wikipedia: the free encyclopedia Ažurirano 21. travnja. 2017. Pristupljeno 11. 6. 2017.Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Mavrilimumab

27. Spotlight on mavrilimumab for the treatment of rheumatoid arthritis: evidence to date, Chiara Crotti,1 Maria Gabriella Raimondo,1 Andrea Becciolini,2 Martina Biggioggero,1 and Ennio Giulio Favalli2 Published online 2017 Jan 13. doi: 10.2147/DDDT.S104233 Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC52458 09/

.

ŽIVOTOPIS

Zovem se Domagoj Krušelj Posavec. Rođen sam u Zagrebu 21. 04. 1991. godine.

U Zagrebu sam pohađao Osnovnu školu Josipa Jurja Strossmayera i V. gimnaziju opći smjer. Član sam CROMSICA te sam sudjelovao u mnogim njihovim aktivnostima. Bio sam na studentskoj razmjeni u bolnici Barlickiego u Lodzu u Poljskoj mjesec dana 2016. godine.

Aktivno se koristim engleskim jezikom, a njemačkim pasivno.

U slobodno vrijeme se bavim hokejom.