

# ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

## RHEUMATOID ARTHRITIS

Ethyology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid Arthritis – The Clinical Picture

Early Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

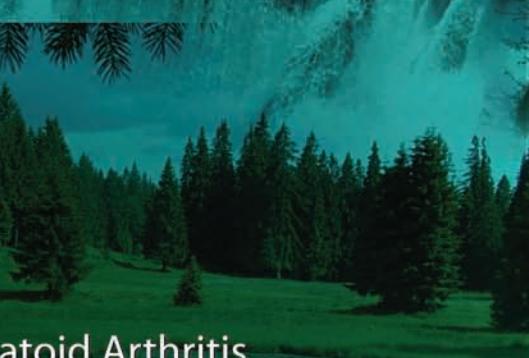
Monitoring of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

Assessment Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis

Treatment of Rheumatoid Arthritis

Registries of Rheumatoid Arthritis Patients

Importance of National Registry for Rheumatoid Arthritis (NARRAS)



# ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

## REUMATOIDNI ARTRITIS

Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa

Reumatoidni artritis - klinička slika

Rano otkrivanje reumatoidnog artritisa

Dijagnoza reumatoidnog atritisa

Praćenje aktivnosti reumatoidnog artritisa

Praćenje kvaliteta života bolesnika sa reumatoidnim artritisom

Lečenje reumatoidnog artritisa

Registri bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

Značaj nacionalnog registra za reumatoidni arthritis (NARRAS)

O Udruženju obolelih od reumatskih bolesti Srbije

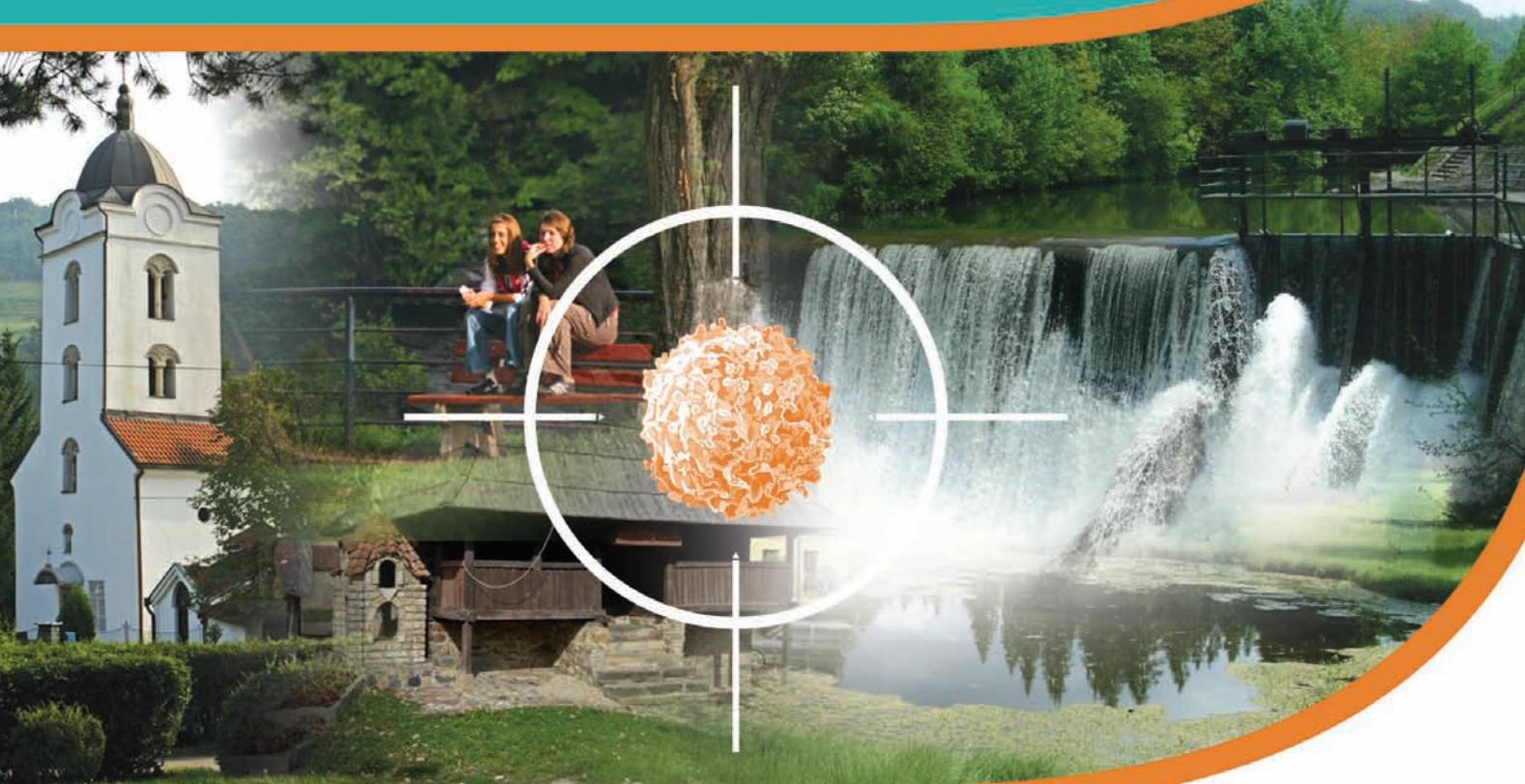


# Više od standardnog lečenja RA

**MABTHERA**  
RITUXIMAB

Dejstvo na B-limfocit. Trajan uspeh.

- ACR vodič 2008: MabThera u prvoj liniji bioloških lekova<sup>1</sup>
- MabThera – ispunjena očekivanja bolesnika od lečenja RA – bolji kvalitet života<sup>2</sup>
- Ponovljeni kursevi MabThera za još bolju efikasnost<sup>3</sup>



**Roche d.o.o.**  
Milutina Milankovića 11a,  
11000 Beograd  
Tel: 011/ 2022 860

**Reference:**  
1. Saag KG Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 6, June 15, 2008, pp 762-784 DOI 10.1002/art.23721  
2. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.  
3. Keystone E, Fleischman, Emery P et al. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis An Open-Label Extension Analysis *Arthr Rheum.* 2007; 56 (12), 3896-3908.



MBratv09/08

# Inhibicija IL-6 receptora

- IL-6 prekomerno aktivni i ključni citokin u reumatoidnom artritisu<sup>1-3</sup>
- IL-6: Citokin koji značajno doprinosi lokalnim i sistemskim manifestacijama RA<sup>1,2</sup>
- Inhibicija IL-6 receptora može prekinuti proces reumatoidnog artritisa i dovesti do značajnog poboljšanja lokalnih i sistemskih efekata ove bolesti<sup>4,5</sup>

**Roche d.o.o.**  
Milutina Milankovića 11a,  
11000 Beograd  
Tel: 011/ 2022 860



**Reference:**  
1. Firestein GS, Alvaro-Garcia JM, maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1990;144:3347-3353.  
2. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(suppl 2):S4.  
3. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13:357-368.  
4. Lipsky PE Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8(Suppl 2):S4  
5. Smolen JS, Maini RN Interleukin-6: a new therapeutic target. *Arth Res Ther.* 2006, 8(Suppl 2):S5



Roche

# **ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA**

.....

Godište 38 \* Saplement 2 \* 2008  
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

# **ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA**

Vlasnik i izdavač časopisa Institut za reumatologiju, Beograd

## **GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK**

Prof. dr Nemanja Damjanov

## **POMOĆNICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA**

ass. dr Goran Radunović

mr sci. dr Slavica Prodanović

mr sci. dr Predrag Ostojić

Tehnički urednik  
Gordana Ristanović

## **UREĐIVAČKI ODBOR**

prim. dr M. Budimir (Beograd), prof. dr B. Bobić (Novi Sad), NS. dr sci S. Branković (Beograd),  
ass dr M. Šefik-Bukilica (Beograd), prof. dr H. Vlajinac (Beograd), doc. dr N. Vujsinović-Stupar  
(Beograd), prof. dr M. Dimitrijević (Beograd), prof. dr A. Dimić (Niška Banja), prof. dr M. Drezgić  
(Beograd), NS prim. dr sci. Đ. Kerimović - Morina (Beograd), NS prim. dr Vladimir Mirčetić,  
prof. dr V. Mladenović (Beograd), prof. dr M. Mostarica (Beograd), prof. dr R. Petrović (Beograd),  
prof. dr N. Pilipović, (Beograd), prof. dr M. Popović (Beograd), doc. dr M. Radak - Perović  
(Beograd), prim. dr M. Roganović (Beograd), prof. dr A. Stanković (Niška Banja),  
prof. dr R. Stojanović (Beograd)

## **ADRESA UREDNIŠTVA**

Acta rheumatologica Belgradensia,  
Institut za reumatologiju  
Resavska 69, Beograd, 11.000

U finansiranju časopisa učestvuje **ROCHE** d.o.o.

## **SADRŽAJ**

Nada Vujasinović-Stupar ETIOLOGIJA I PATOGENEZA REUMATOIDNOG ARTRITISA.....	5
Nada Pilipović REUMATOIDNI ARTRITIS - KLINIČKA SLIKA .....	10
Dušan Stefanović, Gorica Ristić, Branislava Glišić RANO OTKRIVANJE REUMATOIDNOG ARTRITISA.....	18
Aleksandar Dimić DIJAGNOZA REUMATOIDNOG ATRITISA .....	24
Goran Radunović PRAĆENJE AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA.....	30
Slobodan Branković PRAĆENJE KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM.....	36
Nemanja Damjanov, Katarina Simić Pašalić LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA.....	40
Roksanda Stojanović REGISTRI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM. Značaj nacionalnog registra za reumatoidni arthritis (NARRAS) .....	46
Mirjana Lapčević O UDRUŽENJU OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE .....	54

## **CONTENS**

Nada Stupar	
ETHYOLOGY END PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS .....	9
Nada Pilipović	
RHEUMATOID ARTHRITIS – THE CLINICAL PICTURE .....	17
Dušan Stefanović, Gorica Ristić, Branislava Glišić	
EARLY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS .....	23
Aleksandar Dimić	
DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS .....	29
Goran Radunović	
MONITORING OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS .....	35
Slobodan Branković	
ASSESSMENT QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS .....	39
Nemanja Damjanov, Katarina Simić Pašalić	
TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS .....	45
Roksanda Stojanović	
REGISTRIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS	
Importance of national registry for rheumatoid arthritis (NARRAS).....	53

## ETIOLOGIJA I PATOGENEZA REUMATOIDNOG ARTRITISA

NADA VUJASINOVIĆ-STUPAR

**KRATAK SADRŽAJ:** Početak i razvoj reumatoidnog artritisa (RA) imaju jaku genetsku osnovu. Genetska predispozicija uključuje ne samo humane leukocitne antigene (HLA)-DRB1,-DR4 nego i neke druge genetske markere. U osoba sa genetskom predispozicijom za RA, odgovarajući stimulus spoljašnje sredine počinju seriju čelijskih i molekulskih događaja aktiviranjem CD4+ T ćelija koje su glavni dirigent čelijski uslovljenog imunskog odgovora. U ovom radu se navode dokazi o kritičnoj ulozi funkcije B limfocita u RA, kao i novi podaci koji upućuju da je urođeni imunski sistem (putem aktivacije takozvanih Toll-like receptora) uključen u zglobnu patofiziologiju RA. Sve je više dokaza da aktivisani sinovijski fibroblasti igraju značajnu ulogu u patofiziologiji RA. Klasični put inflamacije koji je uslovлен citokinima nije jedini relevantni mehanizam bolesti, već u ranoj fazi postoje promene u sinoviji nezavisne od citokina. Ove promene se javljaju pre kliničkih manifestacija i pre citokinima uzrokovanih sinovitisa.

**Ključne reči:** reumatoidni artritis, genetska predispozicija, patogeneza

Acta rheum Belgrad 2008; 38(suppl. 2): 5-9

Reumatoidni artritis (RA) je jedna od najčešćih sistemskih (organ nespecifičnih) autoimunskih bolesti. Ovo kompleksno sistemsko oboljenje neizbežno dovodi do progresivne destrukcije zglobnih i okoložglobnih struktura. (1, 2). Ipak, patofiziološki mehanizmi su nedovoljno razumljivi, a etiologija bolesti je do danas nepoznata (1). Međutim, tvrdnja koju nalazimo u brojnim radovima i udžbenicima da je «patofiziologija RA kompletno nepoznata» je zastarela i zahteva da bude zamjenjena detaljnom patofiziologijom koja zavisi od stadijuma bolesti (2).

### Genetsko učešće u etiologiji i patogenezi reumatoidnog artritisa

U kompleksnoj etiologiji RA učestvuju genetski, hormonski i imunološki faktori, uz faktore spoljašnje sredine. Prvo je opisana uloga gena humanih leukocitnih antigena (HLA), a kao genotip sa rizikom za razvoj RA su označeni HLA-DRB1, -DR4, HLA klase II i HLA-DQ, dok su HLA-DR2, -DR3, -DR5 označeni kao zaštitni genotip (3). Uska genetska povezanost

RA i HLA-DR gena je precizno objasnjena analizom epitopa trećeg hipervarijabilnog regiona DR $\beta$  lanca. Naime, u multiplim -DR genima sa predispozicijom za RA je nađena istovetna struktura ovog epitopa sa istim rasporedom od 70-74 aminokiseline (glutamin-leucin-arginin-alanin-alanin). Na taj način se formira specifični kalup koji određuje vrstu specifičnog antiga- na koji će se vezati i prezentovati CD4+ T ćelijama. Ovaj epitop uslovljava i težinu oboljenja, pojavu vanzglobnih manifestacija i erozivne bolesti, što je sve povećano kod homozigota (4). Ipak, samo 30% genetskog učešća u RA je vezano sa HLA genima (3). Danas se ispituju drugi geni van HLA sistema, koji uslovljavaju preosetljivost za razvoj RA. Kao drugi mogući genetski faktor rizika se navodi polimorfizam Fc-γ receptora (vezuju imunske komplekse) koji je u korelaciji sa nivoom faktora tumorske nekroze alfa (TNF-α). Nađeno je da se anti CCP + reumatoidni artritis (antitela na ciklične-citrulinsane peptide) imunogenetski različito ispoljava u odnosu na anti CCP negativni oblik oboljenja i da je češće povezan sa epitopom HLA-DRB1 gena (3). U osoba sa jasnom genetskom predi-

spozicijom stimulus spoljašnje sredine, naprimjer izloženost infekciji ili čak pušenje, pokreću seriju ćelijskih i molekulskih događanja, koje verovatno počinju CD4+ T ćelije (5).

### Klasičan koncept patogeneze reumatoidnog artritisa

Jedina do danas poznata funkcija molekula HLA klase II je prerada i prezentovanje antigenih peptida CD4+ T ćelijama, koje su centralne ćelije ćelijski uslovljenog imunskog odgovora. Artritogeni antigen još nije otkriven, mada su identifikovani brojni mogući endogeni antigeni, kao što su citrulisani proteini, humani hrskavični glikoprotein 39, vezujući protein teških lanaca. CD4+ T ćelije stimulišu monocite, makrofage i sinovijske fibroblaste da produkuju ključne citokine IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  koji upravljaju inflamacijom u toku RA (klasični put inflamacije koji je zavistan od citokina)(6). Osim ovog aktivisane CD4+ T ćelije stimulišu B ćelije na produciju RF i ekspresuju osteoprotegerin liganda koji stimulišu osteoklastogenezu.

Inflamacijski proces je obično pomno regulisan medijatorima koji počinju i održavaju inflamaciju i medijatorima koji prekidaju proces inflamacije. Međutim, u stanjima hronične inflamacije disbalans ove 2 vrste medijatora čini proces inflamacije nekontrolisanim što dovodi do oštećenja tkiva. Pokušaji razvoja efikasnijeg vida lečenja RA baziran na saznanjima uloge inflamacijskih medijatora je počeo da daje rezultate. Lečenje etanerceptom, rastvorljivim fuzionim proteinom za tip II TNF- $\alpha$  receptora i infliksimabom, himeričnim (humano mišjim) monoklonskim antitelom protiv TNF- $\alpha$  su odobrene za lečenje reumatoidnog artritisa (6).

IL-6 je plejotropni citokin sa širokim spektrom bioloških aktivnosti u imunskoj regulaciji, hematopoezi, inflamaciji i onkogenezi (7). Ovaj citokin je snažan stimulator reakcije akutne faze, ali takođe utiče na celularni imunski odgovor, uključujući završnu fazu B ćelijske diferencijacije i sekreciju imunoglobulina i aktivaciju T ćelija. Danas se smatra glavnim faktorom koji uslovljava preokret akutne (korisne) u hroničnu

(destruktivnu) inflamaciju promenom prirode leukocitne infiltracije (od polimorfonuklearnih leukocita ka monocito/makrofagnoj infiltraciji) (8). Bazirano na ovim saznanjima za potrebe lečenja RA sintetisano je humanizovano antitelo (tocilizumab) usmereno protiv IL-6R, čime se blokira signal IL-6 (7). Inhibicijom IL-6 signala molekulom tocilizumaba mogu se prevenirati ili smanjiti neke od komplikacija tipičnih za reumatske bolesti (9).

Analizom brojnih publikacija raznih istraživanja iz ove oblasti, objavljenih poslednjih godina, od naročitog interesa za razumevanje patogeneze RA se izdvajaju 2 fundamentalna koncepta.

**Prvo**, spoznato je da patogenezu RA karakteriše zajednička akcija različitih ćelijskih tipova, koje povezuju visoko specifični mehanizmi komunikacije, što kreira veliku varijabilnost simptoma i znakova karakterističnih za RA. Bazirano na ovim saznanjima, inicijalna podela na aktivne igrače i pasivne respondere je zamjenjena činjenicom da je nekoliko ćelijskih tipova aktivno uključeno u patogenezu bolesti (10). U svetu novih saznanja sve veća pažnja se posvećuje značaju B ćelija u autoimunskim procesima učešćem u formiranju imunskih kompleksa, antigenoj prezentaciji, aktivaciji T ćelija, sekreciji citokina i produkciji autoantitela - glavnih efektornih molekula humorskog imunskog odgovora (5,11). Saznanja o krucijalnoj funkciji B ćelija u produciji autoantitela (RF i anti-CCP antitela), je omogućilo sagledavanje potencijalnih ciljnih autoantigena u zglobu obolelih, kao što su Fc region IgG i citrulisani proteini (filagrin, fibrin, fibrinogen) (5). Malo je novih podataka o ulozi RF, ali rapidno rastu saznanja o mogućoj ulozi anti-CCP antitela usmerenih ka proteinima koji sadrže citrulin. Anti-CCP antitela mogu biti prisutna kod preko 70% bolesnika sa RA, a kod manje od 5% zdravih osoba. Ovo su do danas najspecifičnija antitela u RA, a epidemiološke i longitudinalne studije pokazuju da se mogu javiti godinama pre razvoja RA, te da imaju ulogu u predviđanju pojave bolesti (5). Uspešnost lečenja RA poslednjih godina je značajno poboljšana smanjenjem broja B lim-

focita pomoću rituximaba, himeričnog monoklonskog antitela protiv CD20 molekule, koja je prisutna na B ćelijama u svim stadijumima pre terminalne diferencijacije u plazma ćeliju, ali ne i kod stem ćelija (11).

**Drugo**, postalo je jasno da su inflamacija i autoimunost ključne karakteristike RA, ali daleko od toga da je imunska inflamacija jedini relevantni mehanizam bolesti. Umesto ovoga, rastu dokazi da uz makrofage, T i B limfocite, aktivisani sinovijski fibroblasti (SF) igraju veliku ulogu u inicijaciji i u procesu održavanja reumatoidnog artritisa (10). Prema rezultatima eksperimentalnih radova postoji generalna saglasnost da u reumatoidnom artritisu SF imaju karakteristike aktivisanih ćelija koje se ponašaju invazivno i agresivno. Molekulske promene aktivisanih ćelija podrazumevaju povećanu regulaciju adhezivnih molekula čime se omogućava njihovo pričvršćivanje za ekstracelularni matriks, pre svega hrskavicu. One produkuju i oslobadaju proteaze koje direktno izazivaju degradaciju ekstracelularnog matriksa, a indirektно dovode do destrukcije zgloba diferencijacijom i aktivacijom osteoklasta. Uz ovo SF ispoljavaju specifični uticaj na druge ćelijske tipove kao što su makrofagi i limfociti (10). Današnja istraživanja su fokusirana na ispitivanje aktivacije i invazivnog ponašanja SF van uticaja proinflamacijskih citokina i inflamacijskih ćelija (inflamacija sinovije nezavisna od citokina) koja je dokazana u *in vivo* modelu reumatoidnog artritisa (1).

### Multi stadijumski model patogeneze reumatoidnog artritisa

Novi podaci ukazuju da se u ranoj, prekliničkoj fazi bolesti aktiviraju urođeni nespecifični mehanizmi odbrane, za koje se donedavno smatralo da imaju samo protektivnu ulogu u patofiziologiji sinovije. Ovi rani događaji predstavljaju ključne patogenetske mehanizme kojim započinje inflamacija sinovije (2,4). Potencijalni učesnici u ranim događajima su sinovijski makrofagi, dendritične ćelije, fibroblasti i hon-

droci. Svi oni mogu da reaguju na kontakt sa «stranim» antigenom, bez podrške efektornih ćelija adaptivnog imunskog sistema, naročito T i B ćelija (10). Sinovijske ćelije su ne samo dominantne ćelije, već njihova proliferacija pretodi povećanju broja ćelija limfocitnog porekla koje su karakteristika klinički manifestne bolesti. Dokazano je da nespecifični sistem odbrane regrutuje inflamacije ćelije aktivacijom signalnih mehanizama preko takozvanih Toll-Like Receptora (TLR) (2,11,12). Od 11 poznatih članova ove familije, na SF obolelih, naročito posle stimulacije agonistima receptora (proteoglikani, bakterijski DNA) otkriveni su TLR2. Ovi receptori su takođe otkriveni na mestima ćelijske invazije u hrskavicu i kost. Signalni mehanizam, aktiviran preko TLR, dovodi do povećane regulacije nuklearnog faktora kappa B (NFkB) ključnog regulatora genske transkripcije, matriksnih metaloproteinaza (MMP), cikloksigenaze 2 (COX-2) i hemokina (4). Stimulacija TLR2 i TLR4 na sinovijskim fibroblastima dovodi i do značajne produkcije TNF- $\alpha$  i IL-6 i aktivacije RANK-RANKL signalnog puta, čime se proširuje njihov destruktivni potencijal na koštanu destrukciju uslovljenu osteoklastima (2). Zaposednutost Fc receptora antitelima, kao što su RF i anti CCP antitela, predstavlja alternativni mehanizam njihove aktivacije. Sinovijske dendritične ćelije aktivirane pomoću TLR liganda mogu migrirati u limfne noduse gde će usmeriti T ćelije ka formiranju T<sub>H</sub>1 fenotipa. T ćelijski produkti u hroničnom reumatoidnom sinovitisu sugerisu da ćelije T<sub>H</sub>1 fenotipa učestvuju u perpetuaciji bolesti (4). Ipak, nema garantije da su mehanizmi kasne bolesti identični onima u vrlo ranom reumatoidnom artritisu. Evaluacija citokinskog profila u ranim fazama posle početka simptoma može identifikovati nova ciljna mesta za prevenciju progresije hroničnog artritisa (13). Nedavne studije su pokazale prisutan povećan nivo adipocitokina (citokina porekla masnog tkiva) -adiponektina i rezistina u sinovijskoj tečnosti ali ne i u serumu bolesnika sa RA. Od interesa je da aktivisani SF u sinovijskom omotaču, perivaskularnoj oblasti i inflamiranom subsinovijskom tkivu produkuju adiponektin i rezistin koji mogu ispoljavati zna-

čajne proinflamacijske efekte i efekte degradacije matriksa.

Osim dugotrajne masivne proliferacije sinovije dokazana je i relativna rezistencija SF na apopotozu izazvana citokinima. Pokazano je da manje od 3% aktivisanih SF podležu apoptozi. Povećana ekspresija anti-apoptotičnih proteina BCL2 (B-ćelijski hronični limfocitni leukemični/limfomski protein 2) u SF korelira sa zadebljanjem sinovijskog omotača i inflamacijom. Stimulacija SF IL-15 rezultira u povećanom nivou antiapoptotičnog regulatora Bcl-X, dok se inhibicijom njihove autokrine stimulacije zapreža porast nivoa apoptoze (2).

### Komplementarni putevi zglobne destrukcije

Dosadašnja ispitivanja sugerisu da su bar 2 puta uključena u patofiziologiju RA. Jedan je dobro poznati put uslovljen citokinima, a drugi put nezavistan od citokina, aktiviran ekspresijom endogene retrovirusne sekvene L1 u sinovijskim fibroblastima. Ovaj drugi put može biti razlog današnjeg nepotpunog uspeha u lečenju RA anticitotinskom terapijom, jer kod više od 60% lečenih nije postignuta zadovoljavajuća efikasnost (70% odgovora definisano pomoću ACR kriterijuma). (2).

### Nove molekule kao mogući cilj u terapiji reumatoidnog artritisa

Mali je broj i nedovoljna je ekspresija protektivnih fizioloških mehanizama u reumatoidnom zglobu, kao što su antagonisti receptora za IL-1 (IL-1Ra), tkivni inhibitori metaloprote-

inaza i osteoprotegerin. Rekombinantni humani IL-1Ra je odobren za upotrebu u lečenju RA u SAD (4,6) (2).

Razumevanje intracelularnog puta regulacije citokina u RA može dovesti do sinteze potencijalno novih terapijskih opcija. Naprimer, NF- $\kappa$ B aktivisan u sinoviji bolesnika sa RA reguliše ekspresiju gena koji učestvuju u inflamaciji, uključujući TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, induktibilnu sintetazu azotnog oksida (iNOS) i COX-2 (2, 4, 10). Stoga je terapija uperena na NF- $\kappa$ B efikasnija terapijska strategija u većini animalnih modela artritisa. MAP kinaze (Mitogen-Activated Protein) su takođe ključni regulatori u produkciji citokina i metaloproteinaza i mogu biti terapijski cilj u RA. Sve 3 familije kinaza: ERK-ekstracelularna signal regulišuća kinaza; c-Jun N-terminal kinaza (JNK) i p38 su konstitutivno ispoljene u kulturi sinoviocita reumatoidne sinovije, a izlaganje citokinima izaziva njihovu rapidnu fosforilaciju (4).

### Umesto zaključka

Uprkos ogromnog napretka bazičnih istraživanja u poznavanju preciznih mehanizama patogeneze RA, brojne dileme i dalje postoje.

Značajno sagledavanje mehanizama zglobne destrukcije u RA je dobijeno iz animalnih modela RA. Ovi modeli su sposobni da identifikuju i prouče događanja u inicijalnoj fazi i tokom razvoja RA sa ciljem da se konstруise inflamaciski put. Međutim, značajno je istaći da većina animalnih modela artritisa reflektuje samo limitirani spektor puteva koji se događaju u humanim bolestima, te da oni ne mogu u potpunosti da liče na kompletan tok bolesti kod ljudi (2).

**LITERATURA**

1. Ospelt C, Gay S. Somatic mutation in mitochondria:the chicken or the egg? Arthritis Res Ther 2005;7:181-6.
2. Müller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M and Gay S. Mechanism of Disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. Nature 2005;1(2):102-10.
3. Keystone EC. Biography of rituximab for rheumatoid arthritis. 2007 Published by nowPharma.
4. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 2003; 423:356-61.
5. Kotzin BL. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheum 2005;32(73):14-7.
6. Ernest HS, Choy MD, Panay GS. Cytokine Pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907-16.
7. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic to medicine. Arthritis Res 2002;4(suppl 3):S233-S242.
8. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther 2006;8(Suppl 2)S3.
9. Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatoid diseases. Arthritis Res Ther 2006;8(Suppl 2)S4.
10. Pap T, Müller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblast in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2000;2:361-7.
11. Chaiamnuay S, Bridges SL. The role of B cell and autoantibodies in rheumatoid arthritis. Pathophysiology 2005;12:203-16.
12. Kawai T, Akira S. Toll-like receptor downstream signaling. Arthritis Res Ther 2005;7:12-19.
13. Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: how early is early? Arthritis Res Ther 2005;7:157-9.

**S U M M A R Y**

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

**ETHYOLOGY END PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

NADA STUPAR

The onset and development of rheumatoid arthritis (RA) has a strong genetic basis. The genetic predisposition involves not only human leucocyte antigenes (HLA)-DRB1,-DR4, but some others genetic markers. In individuals with a genetic predisposition to RA, the appropriate environmental stimulus, triggers a series of cellular and molecular events which are initiated by activities of CD4+ T cells which are the main orcestrator of cell-mediated immune response. Evidence reviewed in this article shows crytical role of B lymphocite function in RA, as well as new data which indicate that innate immune system (through activation of Toll-like receptors) is involved in articular pathophysiology of RA. There is growing evidence that activated synovial fibroblasts, as part of complex cellular network play an important role in the pathogenesis of RA. Classical cytokine-dependent inflammation pathway is not only relevant mechanisms of disease. This classical pathway need to replased by detailed, stage-dependent pathophisiology of RA, wich includes cytokine-independent pathway of synovial activation the early steps that occur before clinical manifestation and cytokine-dependent pathway in clinical developed RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, genetic predisposition, pathogenesis

## REUMATOIDNI ARTRITIS - KLINIČKA SLIKA

NADA PILIPOVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Reumatoidni artritis je u najvećem broju slučajeva hronična, progresivna bolest, koja ako se ne leči dovodi do definitivnog zglobnog oštećenja i invalidnosti. Početak reumatoidnog artritisa je najčešće postepen i manifestuje se malaksalošću, nedostatkom apetita, gubitkom u telesnoj težini i generalizovanom slabošću. Ovi prodromalni simptomi mogu biti prisutni nedeljama i mesecima pre pojave zglobovih simptoma. Specifični simptomi – jutarnja ukočenost, simetričan bol i otok zglobova (ručnih, metakarpofalangnih, proksimalnih interfalangnih, metatarzofalangnih) – pojavljuju se postepeno. Zapaljenje može zahvatiti bilo koji diartrotični zglob. Pri kliničkom pregledu nalazi se simetričan bolni otok zglobova, karakteristični deformiteti i bolni i ograničeni pokreti u zglobovima. Tipične vanzglobne manifestacije, reumatoidni noduli i vaskulitis, javljaju se kod seropozitivnih bolesnika i manifestuju se zahvatanjem različitih organa i sistema: kože, očiju, perifernog nervnog sistema, pluća, srca. Laboratorijske analize koje pomažu u dijagnozi reumatoidnog artritisa su ubrzana sedimentacija eritrocita, pozitivan C-reaktivni protein, pozitivan reumatoidni faktor i antitela na ciklične citrulisane peptide. Kao posledice hroničnog zapaljenja mogu se naći anemija i hipoalbuminemija. Na radiografijama se može videti periartikulna osteoporiza, suženje zglobovnog prostora, erozije i deformacije. Magnetna rezonancija i ultrazvučni pregledi zglobova su senzitivniji u ranom otkrivanju promena kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

**Ključne reči:** klinička slika, laboratorijski nalazi, radiološki nalazi

Acta rheum Belgrad 2008; 38(suppl. 2): 10-17

Iako je reumatoidni artritis (RA) sistemska bolest zglobni simptomi su najznačajniji i bolest se tipično manifestuje kao hronični poliartritis. Inicijalni simptomi mogu biti sistemski, zglobni ili kombinovani. Kod više od polovine bolesnika početak je postepen i manifestuje se opštim simptomima i znacima kao što su slabost, malakslost, gubitak apetita i gubitak u telesnoj težini, a nekad i subfebrilnošću. Ove nekarakteristične manifestacije mogu trajati nedeljama i mesecima pre pojave specifičnih, zglobovih simptoma i znakova. Naglo ispoljavanje opštih simptoma je ređe (10-25% bolesnika).

Specifični simptomi – bol i otok zglobova, se obično pojavljuju postepeno zahvatajući nekoliko zglobova, posebno na šakama, ručnim zglobovima, kolenima i stopalima sa simetričnim rasporedom. Kod oko 10% osoba početak je akutniji sa brzim razvojem poliartritisa, što je često praćeno opštim simptomima. Kod oko 1/3

bolesnika, simptomi mogu biti u početku lokalizovani na jednom ili malom broju (2-3) zglobova, što se može manifestovati i u vidu prolaznih epizoda monoartritisa, oligoartritisa ili poliartritisa koji traju nekoliko dana do nekoliko nedelja. Ovakva klinička slika je poznata kao palindromski reumatizam. Oko 50% bolesnika sa palindromskim reumatizmom, razviće RA i samo 15% biće bez simptoma posle 5 godina. Kod vrlo malog broja bolesnika početak je «maligan» i bolest se ne može kontrolisati bilo kojim terapijskim režimom. Postoje i blagi ili prolazni oblici RA koji imaju blag tok i dešava se da ostanu neprepoznati.

### Znaci i simptomi na zglobovima

Bol u mirovanju, otok i palpatoria osjetljivost i ograničenje pokreta u zglobovima mogu u po-

četku biti neznatni. Bol u zahvaćenim zglobovima koji se pogoršava pri pokretima je češća manifestacija već razvijenog RA. Generalizovana ukočenost je česta i obično je najveća posle mirovanja. Jutarnja ukočenost duža od 1 sata je uglavnom stalna manifestacija artritisa i može poslužiti za razlikovanje od različitih nezapaljenskih zglobnih oboljenja. Treba imati na umu da prisustvo jutarnje ukočenosti ne može uvek napraviti razliku između hroničnog artritisa i osteoartrose, jer se često nalazi kod odmakle artroze.

Zapaljenje sinovije uzrokuje kliničke manifestacije: otok, palpatornu osetljivost i ograničenje pokretljivosti zglova. Pri pregledu se nalazi povećanje lokalne topote, posebno na velikim zglobovima kao što su kolena, ali je crvenilo retko. Bol uglavnom potiče iz kapsule zglova, koja je bogato oživčena senzitivnim vlaknima i veoma je osetljiva na istezanje i rastezanje. Otok zglova nastaje zbog povećanja količine sinovijske tečnosti, hipertrofije sinovije i zadebljanja zglobne kapsule. U početku, pokreti u zglobu su ograničeni zbog bola. Inflamirani zglob je obično u fleksiji kako bi se povećao zglobni volumen i smanjilo rastezanje kapsule. Kasnije, fibrozna ili koštana ankiroza ili kontraktura mekih tkiva dovode do fiksiranih deformacija i ograničene pokretljivosti zglova.

Mada zapaljenje može zahvatiti bilo koji diartrotični zglob, RA se najčešće manifestuje kao simetrični artritis sa karakterističnim rasporedom zahvaćenih zglobova. Najčešće zahvaćeni zglobovi (i u početku) su ručni zglobovi, zglobovi šaka i zglobovi stopala. U težim oblicima bolesti često su zahvaćeni veliki zglobovi: ramena, laktovi kolena i nešto ređe i kukovi.

#### *Ručni zglobovi i mali zglobovi šaka*

Bolni otoci proksimalnih interfalangnih (PIP) i metokarpofalangnih (MCP) zglobova šaka, i ručnih zglobova su često prvi znaci bolesti. Distalni interfalangni (DIP) zglobovi su retko zahvaćeni u RA, češće u osteoartrozi. Uz sinovitis mogu biti prisutni tenosivitisi (zapaljenje tetivnih ovojnica) ekstenzora ili češće fleksora prstiju šaka sa ili bez potkožnih čvorića (re-

umatoidni noduli). Zbog tenosinovitisa fleksora i posledične kompresije n. Medianusa u karpalnom kanalu u ranoj fazi bolesti može biti prisutan sindrom karpalnog tunela. Kao rezultat jakog bola rano se može videti atrofija interosealnih mišića na šakama. Važan dijagnostički znak u ranom RA je bol koji se javlja pri tangencijalnom stisku MCP zglobova bolesnika (nežno rukovanje).

Sa stalno prisutnom inflamacijom i razvojem bolesti pojavljuju se znaci ireverzibilnog oštećenja tkiva: ulnarna devijacija prstiju, volarna subluksacija MCP zglobova, gubitak distalnog radioularnog zglova sa protruzijom glavice ulne i poznate deformacije kao što su «labudov vrat» (hiperekstenzija PIP sa kompenzatornom fleksijom DIP), «rupica za dugme» (fleksiona kontraktura PIP i ekstenzija DIP) i Z deformacija palca (hiperekstenzija I falange IF zglova i fleksija prvog MCP). Faktori koji učestvuju u patogenezi pomenuvih deformacija šaka su destrukcija hrskavice i kosti, slabost i ruptura tetiva, slabost i kontraktura mišića zbog bola. Funkcijske posledice su nesposobnost formiranja pesnice i držanje tanjih predmeta, kao i smanjenje snage stiska šaka.

#### *Zglob laka*

Ovaj zglob je zahvaćen kod oko polovine bolesnika. Bolni otok zglova i blaga fleksiona kontraktura se javljaju rano. Sinovitis može biti praćen olekranonskim burzitisom i epikondilitisom. Kod prisutnog sinovitisa bolne su pasivna pronacija i supinacija. Veća kontraktura zglova se javlja kasnije i ugrožava aktivnosti bolesnika.

#### *Zglob ramena*

Zahvaćen je kod većine u odmakloj fazi bolesti, kada se javlja bol pri aktivnim i pasivnim pokretima, a može biti vidljiv i otok.

#### *Akromioklavikularni i strenoklavikularni zglobovi*

Sinovitis ovih zglobova nije redak i manifestuje se bolnom i ograničenom abdukcijom u ra-

menu. Često je prisutan subakromialni burzitis kada se vidi jasan otok.

#### *Skočni zglob i zglobovi stopala*

Ovi zglobovi su zahvaćeni kod oko 17% bolesnika u početku, a gotovo kod svih u daljem toku bolesti. Pored skočnog zgoba, koji je bolan i otečen sa prednje strane, mogu biti zahvaćeni svi zglobovi stopala što se manifestuje bolom u stopalu pri hodu. Smatra se da se kod bolesnika sa RA rane erozije najčešće vide u metatarzofalangnim (MTP) zglobovima. U odmakloj fazi bolesti obično nastaju tipične deformacije: everzija u subtalarmom zgobu, plantarna subluksacija metatarzalnih glavica, spuštanja svodova stopala, hallux valgus, lateralna devijacija i dorzalna subluksacija palčeva.

#### *Kolenski zglob*

U početku bolesti ovaj zglob je retko zahvaćen, ali se u kasnijem toku bolesti javljaju bar neki od simptoma i znakova zahvaćenosti zgoba kolena kod oko 80% bolesnika. Sinovitis kolena se lako prepoznaje zbog prisustva bola i vidljivog otoka uz prisutan znak «balotmana patele». Pošto zglob kolena komunicira sa burzom u poplitealnoj jami, može doći do uvećanja i stvaranja Baker-ove ciste. Ona se može znatno uvećati i spustiti ili rupturirati u meka tkiva podkolenice, izazivajući bol i otok podkolenice, što predstavlja diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na duboku vensku trombozu. Posledica dugotrajnog sinovitisa kolena može biti hipotrofija mišića nadkolenica, fleksiona kontraktura i nestabilnost kolena što dovodi do nemogućnosti kretanja.

#### *Zglob kuka*

Ređe je zahvaćen - kod oko 20% bolesnika. Obično se sinovitis javlja kao kasna, ali ozbiljna manifestacija, jer zbog bola i ograničenih pokreta u zgobu, vodi ka teškoj invalidnosti.

#### *Vratna kičma*

Sinovitis atlanto-aksijalnog zgoba se javlja kod oko 30% bolesnika, obično onih sa težom destruktivnom formom bolesti i može izazvati subluksaciju ili luksaciju ovog zgoba, čija posledica može biti pritisak na kičmenu moždinu.

#### *Temporomandibulni zglob*

Oko četvrtina bolesnika sa RA, ima sinovitis temporomandibulnog zgoba, obično simetrično. Ovaj sinovitis ne izaziva veće probleme, mada se kod pojedinih bolesnika može javiti bol pri žvakanju ili govoru, odnosno pri pomaranju zgoba, koji može biti i palpatorno osetljiv.

#### *Krikoaritenoidni zglob*

Sinovitis ovog zgoba je redak i manifestuje se osećajem stranog tela u grlu, promuklošću, a ređe stridorom u toku noći. Postoji lokalna palpatorna osetljivost, a glasne žice mogu biti bolne, crvene, i otečene.

### **Vanzglobne manifestacije**

Reumatoidni artritis je sistemska bolest sa različitim vanzglobnim manifestacijama, koje se mogu javiti kod 20-70% bolesnika, obično u kasnijem toku bolesti. Mada se one pojavljuju relativno često, nisu uvek klinički značajne. Ipak, u nekim prilikama, mogu biti glavni pokazatelj aktivnosti bolesti i razlog teškog stanja bolesnika koje zahteva lečenje za sebe. Po pravilu, ove manifestacije se pojavljuju kod osoba sa visokim titrom reumatoidnog faktora (RF).

*Reumatoidni noduli* se javljaju kod 20-30% osoba sa RA. Nalaze se na periatkulnim strukturama, na ekstenzornim stranama ili drugim područjima koja su izložena pritisku (u olekranonskoj burzi, na proksimalnoj ulni, Ahilovoj tetivi, prstima, na okcipitumu), ali se mogu razviti bilo gde (pluća, srce, pleural-

na i meningealna opna). Variraju u veličini i tvrdoći, i retko su simptomatski, ali mogu biti bolni pri povredi ili kada dođe do sekundarne infekcije nodulusa. Obično se nalaze kod bolesnika sa RF (seropozitivni). Histološki se sastoje od centralne zone nekrotičnog materijala uključujući kolagena vlakna, nekolagena vlakna i celularni detritus; srednja zona je od palisadno poređanih makrofaga; i spoljna zona je od granulacionog tkiva. Ispitivanje čvorića u početku njihove pojave ukazuje da inicijalni događaj može biti fokalni vaskulitis. Kod nekih bolesnika, lečenje MTX može značajno povećati broj čvorića.

*Mišići* su često zahvaćeni što se klinički ispoljava kao slabost i atrofija. Mišićna atrofija se može uočiti posle nekoliko nedelja od početka RA i obično se pojavljuje u mišićima oko zahvaćenih zglobova. Mišićna biopsija može pokazati tip II atrofije vlakana i nekrozu mišićnih vlakana sa ili bez mononukleusnih ćelijskih infiltrata.

*Vaskulitis* se može ispoljiti u vidu različitih formi. Izolovani vaskulitis se javlja na prstima, sa karakterističnim lezijama u predelu korena noktiju, nokatne ploče i pulpe prsta. Iako je marker teže bolesti, u ovako izolovanoj formi vaskulitis ne predstavlja poseban problem. Agresivniji oblik može dovesti do gangrene prstiju ili većih ishemijskih ulceracija, posebno na donjim ekstremitetima, a takođe i do polineuropatije i mononeuritis multiplex. Ređe se vaskulitis ispoljava u organima i sistemima, po pravilu kod bolesnika sa teškim RA i visokim titrom RF. Zbog reumatoidnog vaskulitisa može nastati infarkt miokarda, kao i vaskulitisne promene u plućima, želucu, slezini, pankreasu, limfnim čvorovima i testisima. Renalni vaskulitis je redak. Teži oblici vaskulitisa su retki, a ograničenije forme su češće.

*Pleuropulmonalne manifestacije* se češće vide kod muškaraca i ispoljavaju se kao oboljenje pleure, intersticijalna fibroza, pleuropulmonalni nodulusi, pneumonitis i arteritis. Pleu-

ritis se češće dokazuje na autopsijama, dok je simptomatska bolest kod bolesnika retka. Pleuralni izliv sadrži vrlo mali nivo glikoze u odsustvu infekcije, a komplement je takođe nizak.

Fibroza pluća može izazvati smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća.

Plućni nodulusi se mogu javiti kao pojedinačni ili u grupama. Kada se pojave kod osoba sa pneumokoniozom, može se razviti difuzni nodularni fibrozni proces (Kaplanov sindrom). U nekim slučajevima plućni nodulusi mogu kavitirati i izazvati pneumotoraks ili bronhopleuralnu fistulu.

Retko se može pojaviti plućna hipertenzija kao posledica obliteracije plućnih krvnih sudova.

Uz pleuropulmonalnu bolest, može se razviti opstukcija gornjih respiratornih puteva zbog artritsa krikoaritenoidnog zglobova ili prisutnih laringnskih nodulusa.

*Oboljenje srca* u vezi sa RA retko se klinički manifestuje, mada se perikarditis viđa na autopsiji kod 50% bolesnika. Često je udružen sa pleuralnim izlivom. Mada je perikarditis obično asimptomatski, nekad se može javiti smrtni ishod zbog tamponade srca, a retko se može razviti i hronični konstriktivni perikarditis. Druge manifestacije na srcu su ređe (infarkt miokarda, poremećaji u sprovođenju).

Među *neurološkim manifestacijama* najčešće su kompresivne neuropatije, medijanusa, ulnarног, radijalног ili prednjeg tibijalnog nerva koje nastaju zbog proliferativnog sinovitisa ili zglobnih deformacija. Neurološke manifestacije mogu takođe biti rezultat atlantoaksijalne ili (ređe) subluksacije zglobova srednjeg dela cervicalne kičme. Druge manifestacije se javljaju kao klasične vanzglobne manifestacije kod seropozitivnih bolesnika i obično su udružene sa vaskulitisom malih krvnih sudova koji ishranjuju nerve. Promene mogu varirati od blage senzorne do teške senzomotorne neuropatije, među kojima je i mononeuritis multiplex (po-

sledica zahvaćenosti više perifernih nerava). Često je za precizniju dijagnostiku vaskularnih oštećenja potrebno uraditi biopsiju i histopatološki pregled.

RA generalno pošteđuje CNS.

*Očne promene* se javljaju kod manje od 2% obolelih. Mogu se javiti skleritis i episkleritis, koji su obično bolni. Ređe se javlja perforativna skleromalacija.

*Sjogrenov sindrom* (sekundarni), kao prateća manifestacija RA, javlja se kod 35 % bolesnika i manifestuje se suvim očima (*Keratoconjunctivitis sicca*) i suvim ustima (*Xerostomia*).

*Felty - ev sindrom* označava hronični RA, splenomegaliju, neutropenu i u nekim slučajevima anemiju i trombocitopeniju. Javlja se uglavnom kod bolesnika sa dugotrajnom bolešću. Ovi bolesnici često imaju visok titar RF, potkožne čvoriće ili druge sistemske manifestacije. Može se razviti posle smirivanja zglobnih inflamacija. Cirkulišući IK su često prisutni i komplement može biti snižen. Broj leukocita (polimorfonuklearnih) je manji od 1500 ćelija na mikrolitar, a kostna srž obično pokazuje osrednju hipercelularnost sa malo zrelih neutrofila. Predpostavlja se da je hypersplenizam uzrok leukopenije, ali splenektomija uvek ne popravlja abnormalnosti, pa postoje predpostavke da smanjenje broja granulocita u periferiji može biti izazvano antitelima na ove ćelije, aktivacijom komplementa ili vezivanjem u imunske komplekse. Ovi bolesnici imaju povećanu frekvenciju infekcija zbog smanjenog broja, ali i defektne funkcije polimorfonuklearnih leukocita.

*Osteoporozu* je često prisutna kod bolesnika sa RA i može biti povezana sa osnovnom bolešću i/ili glikokortikoidnom (GK) terapijom. Osteopenija u RA zahvata juksta artikularne kosti i druge kosti udaljene od zahvaćenih zglobova. Značajno smanjena koštana masa i značajno povećan rizik za frakturu kod bolesnika sa RA posledica su hroničnog zapaljenja, funkcione nesposobnosti i primene lekova, posebno GK.

Glikokortikoidi, naročito u početku bolesti, čak i u malim dozama izazivaju značajan gubitak koštane mase.

### *Infekcija i malignitet*

Imunosupresija koja postoji u RA nosi povećan rizik za pojavu infekcije, uključujući TBC i druge hronične infektivne bolesti. Kod ovih bolesnika povećana je i incidencija infekcijskih artritisa, čemu doprinosi promenjena vaskularna snabdevenost zgloba. Pojavi infekcija dodatno doprinosi i imunosupresivna terapija.

Kod bolesnika sa teškim seropozitivnim oblicima bolesti, naročito kod onih na imunosupresivnoj terapiji zapažena je pojava limfoma, što zahteva dalja razjašnjenja.

### **Laboratorijski nalazi**

U okviru laboratorijskog ispitivanja potrebno je uraditi rutinske laboratorijske analize koje su važne u sagledavanju stepena sistemske inflamacije i otkrivanju drugih patoloških stanja, kao i za sagledavanje mogućnosti primene lekova koji imaju organospecifičnu toksičnost. U tom cilju potrebno je uraditi sedimentaciju eritrocita (SE), C -reaktivni protein (CRP), kompletну krvnu sliku, biohemiske analize. Najčešći upotrebljavani markeri za inflamaciju su u kliničkoj praksi SE i CRP. Oni su obično, ali ne uvek povišeni kod bolesnika sa aktivnom bolesću i njihove vrednosti padaju sa lečenjem. Visoka SE i CRP na početku bolesti su pokazatelji agresivnije bolesti i potencijalno loše prognoze. Kod nekih osoba, kada postoji izraženo zapaljenje postoji i smanjena sinteza albumina (hipoalbuminemija) i povećana produkcija gama globulina od strane B ćelija (hiper gammaglobulinemija). Važno je u ovakvim slučajevima izdvojiti monoklonsku gamapatiju.

Oko 25 % bolesnika ima normocitnu, normohromnu anemiju kao posledicu hroničnog zapaljenja koja nastaje zbog neaktivne eritropoeze

zbog čega se u kostnoj srži nalazi višak gvožđa. Anemije i trombocitoza korelišu sa aktivnošću bolesti. Ako se nađe anemija zbog deficit-a gvožđa, potrebno je dalje ispitivanje kako bi se utvrdilo da li postoji mogući gubitak krvi preko digestivnog trakta, posebno kod bolesnika koji hronično upotrebljavaju nesteroidne antiinflamacijske lekove (NSAIL). Leukociti su obično normalnih vrednosti, ponekad se nađe blaga leukocitoza, a retko, bolesnici mogu imati leukopeniju ili trombocitopeniju koji mogu biti u sklopu Felty- evog sindroma ili posledica uzimanja lekova.

Serumski elektroliti i laboratorijski pokazatelji funkcija jetre i bubrega su obično normalni kod bolesnika sa RA. Nenormalni nalazi obično ukazuju na prisustvo konkomitantne bolesti što može ograničiti upotrebu lekova ( NSAIL i lekova koji menjaju tok bolesti).

Kod bolesnika kod kojih se sumnja na RA u rutinskoj laboratorijskoj obradi, obično se ispituju dva autoantitela: reumatoidni faktor i anti CCP antitela. RF je autoantitelo protiv Fc dela IgG i može pripadati bilo kojoj Ig subklasi (IgA, IgG i IgM), ali najčešće IgM klasi. Pozitivna vrednost RF ELISA metodom je veća od 45 IU/ml, a latex fiksacijom titar veći od 1:80. RF se nalazi kod više od 2/3 odraslih osoba sa RA, ali nije specifičan za ovu bolest jer se nalazi i u drugim bolestima kao što su sistemski eritematozni lupus (SLE), Sjogrenov sindrom, hronične bolesti jetre, sarkoidoza, intersticijalna plućna fibroza, infektivna mononukleoza, hepatitis B, TBC, lepra, sifilis, subakutni bakterijski endokarditis, visceralna lešmanioza, shistosomaze, malarija. Nalazi se i kod 5% zdravih, i njegova učestalost raste sa starenjem, pa se nalazi kod 10-20% osoba preko 65. godine. Može se pojaviti prolazno kod zdravih posle vakcinacije ili transfuzije i može se naći kod rođaka osoba koje imaju RA. Prediktivna vrednost za dijagnozu RA je mala, jer manje od 1/3 bolesnika sa pozitivnim testom imaju RA. Ipak, prisustvo RF može imati prognostički značaj jer bolesnici sa visokim titrom imaju težu i progresivnu bolest sa vanzglobnim manifestacijama. Nalazi se gotovo uvek kod bolesnika sa nodulusima i

vaskulitisom. Može se zaključiti da RF može potvrditi dijagnozu kod osoba sa sugestivnim kliničkim manifestacijama, a ako je prisutan u visokom titru može ukazati na teži, prognostički lošiji oblik bolesti.

Anti - CCP je autoantitelo usmereno protiv cikličnih citrulisanih peptida, koji se često nalaze u krvi u ranom stadijumu RA, a vrednost za pozitivan anti-CCP test varira zavisno od metode, ali je najčešće 80 IU/ml ili veća. Senzitivnost anti- CCP antitela je slična kao RF (70%), ali je specifičnost veća (95%). 35% bolesnika sa negativnim RF imaće pozitivna anti – CCP antitela. Viši titar anti – CCP antitela udružen je sa erozivnim promenama na zglobovima, težim funkcijskim oštećenjima i vanzglobnim manifestacijama.

Interesantan je podatak da anti - CCP antitela i RF mogu biti prisutni u serumu nekih bolesnika čak 10 godina pre početka zglobnih simptoma, a anti - CCP antitela se nekad pojavljuju ranije nego RF. Nije zauzet stav da li ova antitela treba raditi u cilju skrininga bolesnika u visokom riziku za razvoj RA, što bi bilo od koristi za primenu preventivne terapije u prekliničkom stadijumu bolesti.

Mali broj bolesnika ostaće seronegativni u toku bolesti. ANA mogu biti prisutna kod 20-30% bolesnika sa RA. Češća su kod bolesnika sa visokim titrom RF i vanzglobnim manifestacijama. Nasuprot SLE gde je komplement u serumu nizak, kod RA je obično normalan ili povišen zbog toga što je komplement reaktant akutne faze.

Analiza sinovijske tečnosti potvrđuje prisustvo inflamacije, mada ni jedan nalaz nije specifičan. Sinovijska tečnost je obično zamućena, smanjene viskoznosti, sa povećanom količinom proteina i blago smanjenom ili normalnom glukozom. Leukociti variraju u broju između 5000 i 50.000 /mikrol, sa prevladavanjem polimorfonuklearnih oblika. Ukupni hemolitički komplement, C3 i C4 su značano smanjeni u sinovijskoj tečnosti što je u vezi sa aktivacijom komplementa klasičnim putem pri lokalnoj produkciji imunskih kompleksa.

## Radiografski nalazi

Rendgenogrami zahvaćenih zglobova u početku bolesti nisu od pomoći za dijagnozu. Pоказују оно што се може видети и при клиничком испитivanju: otok mekог tkiva i izliv u zglobu. U toku razvoja bolesti, abnormalnosti postaju vidljivije, ali ni jedan od radiografskih nalaza nije patognomoničan за RA. Dijagnoza se ipak potvrđuje karakterističnim promenama као што је симетрично зahватањe zglobova i локализација на малим zglobovima šaka i stopala. Okolo-zglobna osteopenija може бити видљива у toku nekoliko nedelja posle почетка artritisa. Губитак hrskavice i koštane erozije na ivici zgloba razvijaju se posle više meseci prisutne aktivnosti i povećavaju se ако је терапија неefikasna.

Kasnije се могу видети subluksacija, потпуни губитак zglobnog prostora i ankiloza. Primarna вредност radiografije је да одреди напредovanje оштећења hrskavice и erozija kosti као последица болести, posebno када се прати ефекат терапије лековима који menjaju tok болести. Skener kosti са bisfonatima обележеним  $^{99m}\text{Tc}$  8S (scintigrafija) или magnetna rezonancija (MR) погодни су за рано откривање inflamacijskih промена, али ih је retko neophodno raditi u rutinskoj evaluaciji bolesnika са RA. Ultra zvučna (UZ) evaluacija zglobnih промена и промена у okolo-zglobnim структурама се више употребљава jer открива рано sinovitis, rane erozije, tenosinovitis, rupture tetiva, промене u burzama. I debљина hrskavice може се pratiti UZ i MR.

## LITERATURA

1. Isenberg DA, Maddison JP, WooP, Glass D and Breedveld CF. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford University Press, 2004: 6. 3. 2
2. Lipsky EP. Rheumatoid arthritis in: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 15th Edition CD-ROM, 2001. (<http://www.harrisonsonline.com>).
3. Tehlirian VC, Bathon MJ. Rheumatoid Arthritis A. Clinical and Laboratory Manifestations in: Klippel HJ, Stone HJ, Crofford JL and White HP: Primer on the Rheumatic Diseases. New York, USA: Springer Science +Business Media, 2008: 114-20.
4. Imboden J, Hellman D and Stone J. Current Rheumatology: Rheumatoid arthritis. Mc Graw Hill Companies, 2007: Chapter 15
5. Scott LD and Kingsley HG. Arthritis in clinical practice: Rheumatoid arthritis. London: Springer, 2008:1-31
6. Vujasinović-Stupar N. Reumatoidni artritis. U: Reumatologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000:282-322
7. Petrović R. Reumatoidni artritis. U: Manojlović D. Interna medicina. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000: 1522-1534

## S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

### RHEUMATOID ARTHRITIS – THE CLINICAL PICTURE

NADA PILIPOVIĆ

In most cases, rheumatoid arthritis is a chronic progressive disease that, if untreated, can cause joint damage and disability. Most common mode of onset of rheumatoid arthritis is insidious with fatigue, anorexia, weight loss, generalized weakness. This may persist for weeks or months. Specific symptoms - morning stiffness, joint pain and swelling involving wrists, metacarpophalangeal, proximal interphalangeal, metatarsophalangeal in symmetrical fashion - usually appear gradually. Inflammation can affect any diarthrodial joint. Physical findings are most notable for joint-centered swelling, deformities, and painful or reduced joint motion. Extra-articular disease occurs in seropositive patients and includes rheumatoid nodules, vasculitis and a large number of extraarticular feature: cutaneous, ocular, neurological, pulmonary, cardiac. Laboratory tests that support a diagnosis of rheumatoid arthritis include elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, positive rheumatoid factor, positive anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody. Further evidence of chronic inflammation includes anemia and hypoalbuminemia. Radiographs may reveal periarticular osteoporosis, joint space narrowing, erosions, and deformities. Magnetic resonance imaging and ultrasound may be more sensitive in early disease.

**Key words:** *clinical picture, laboratory findings, radiological findings*

## RANO OTKRIVANJE REUMATOIDNOG ARTRITISA

DUŠAN STEFANOVIĆ, GORICA RISTIĆ, BRANISLAVA GLIŠIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Reumatoidni artritis (RA) je sistemska, zapaljenska bolest čija glavna karakteristika je perzistentni sinovitis koji rezultuje oštećenjem zglobova i gubitkom funkcije. Postavljanje rane dijagnoze RA je imperativ u kliničkoj praksi, zato što rana primena lekova koji modifikuju bolest dovodi do bolje kontrole bolesti i smanjenja oštećenja zglobova. Klasifikacioni kriterijumi Američkog udruženja reumatologa iz 1987. godine su korisni ali nedovoljno senzitivni u ranoj fazi bolesti. Oni su bazirani na anamnezi i kliničkom pregledu što ih čini subjektivnim u interpretaciji tegoba.

Ovaj članak je fokusiran na postavljanje dijagnoze RA u ranom stadijumu bolesti, uključujući diferencijalnu dijagnozu poliartritisa i nedostatke standardnih kriterijuma. Takođe se govori o teškoćama u kliničkoj proceni sinovitisa, odsustvu specifičnih laboratorijskih testova, kao i nedostacima klasične radiografije da rano detektuje promene na kostima. Zbog toga su potrebni novi dijagnostički kriterijumi koji će omogućiti lakše razlikovanje RA od drugih formi artritisa u ranoj fazi bolesti.

**Ključne reči:** rani artritis; reumatoidni artritis; dijagnoza

Acta rheum Belgrad 2008; 38(suppl. 2): 18-23

Simetrični, erozivni sinovitis je glavna klinička manifestacija reumatoidnog artritisa. On dovodi do progresivnog oštećenja zglobova sa smanjenjem radne sposobnosti i razvojem invalidnosti. Praćenjem bolesnika sa novootkrivenim RA pokazano je da se ireverzibilna oštećenja zglobova javljaju rano. Posle 6 meseci aktivne bolesti, koštane erozije su nađene kod preko 40% bolesnika, a posle 2 godine se mogu videti i kod 75% bolesnika (1). Sa druge strane rana prima na terapije dovodi do kontrole bolesti i smanjuje oštećenje zglobova (2). Ovakva saznanja su nametnula potrebu za što ranjom dijagnozom i terapijom reumatoidnog artritisa.

### Dijagnoza rane bolesti – izazov za reumatologa

Patognomoničan klinički, radiološki ili laboratorijski nalaz za postavljanje sigurne dijagnoze reumatoidnog artritisa ne postoji. Danas se koriste kriterijumi Američkog udruženja reumatologa iz

1987. godine (3). S obzirom da su oni napravljeni kao klasifikacioni kriterijumi za bolesnike sa ispoljenom bolešću, nedovoljno su senzitivni u ranom stadijumu bolesti ili u slučajevima sa atipičnim početkom. Primenjeni kod bolesnika sa ranim RA imaju senzitivnost 40-60%, a specifičnost 80-90% (4). Kod većine bolesnika sa ranim artritisom teško je razlikovati one koji će razviti RA od onih sa artritisom ograničenog trajanja (tzv. self-limiting arthritis). Sa druge strane, pokazano je da oko 15% bolesnika sa perzistentnim artritisom ne ispune nijedan od klasifikacionih kriterijuma čak i nakon 2 godine praćenja (5). Ove forme artritisa se klasifikuju kao nendiferentovani artritisi što otežava odluku o načinu lečenja bolesnika sa ranim artritisom. Rano postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa zavisi od veštine uzimanja anamneze, iskustva u kliničkom pregledu i dostupnih specifičnih metoda ispitivanja.

Od anamnističkih podataka najveći značaj imaju dužina trajanja simptoma i prisustvo jutarnje ukočenosti. Prema ACR kriterijumima simptomi

bolesti treba da traju najmanje 6 nedelja pre nego što se može postaviti dijagnoza. A upravo su oni subjektivni i ne moraju da odražavaju pravi stepen bolesti, pa su samim tim i nedovoljno senzitivni. Procenjeno je da trajanje simptoma duže od 6 nedelja ima senzitivnost 88%, a specifičnost 52% za razlikovanje perzistentnog od artritisa ograničenog trajanja (5). Jutarnja ukočenost u i oko zglobova, prema ACR kriterijumima, treba da traje najmanje jedan sat pre maksimalnog poboljšanja da bi se postavila dijagnoza RA. Međutim, u kliničkoj praksi postoje velike teškoće, kako u kvalitativnoj tako i u kvantitativnoj proceni ovih simptoma. Jutarnja ukočenost predstavlja kompleksnu senzaciju koja se teško interpretira i razlikuje od bola i funkcionalne ograničenosti. Senzitivnost i specifičnost jutarnje ukočenosti u razlikovanju pacijenata sa i bez reumatoidnog artritisa je 81% i 57%, dok je kod bolesnika sa ranim artritisom, za razlikovanje perzistentnog od artritisa ograničenog trajanja, senzitivnost samo 58%, a specifičnost 74% (5). U jednoj studiji je procenjivan značaj jutarnje ukočenosti za razlikovanje RA od nezapaljenih artritisa i pokazana je senzitivnost od 74%, a specifičnost samo 30% (6). Od ostalih podataka iz anameze značajni su: starost u vreme ispoljavanja bolesti, simetrična zahvaćenost zglobova, postepeno ispoljavanje simptoma, zahvatanje malih zglobova, pušenje i pozitivna porodična anamneza.

Najčešća klinička prezentacija bolesti je simetričan poliartritis sa zahvatanjem ručnih, metakarpofalangealnih (MCP) i proksimalnih interfa-

langealnih (PIP) zglobova šaka, zatim skočnih i metatarzofalangealnih (MTP) zglobova stopala. Često su zahvaćeni i zglobovi kolena, laktova i ramena. Ključno pitanje na koje treba odgovoriti posle kliničkog pregleda, za svaki zglob, je: ima li ili ne artritisa? Ova procena dosta zavisi od veštine kliničkog pregleda i iskustva lekara. Poznato je da se doppler ultrasonografijom ili MR pregledom detektuje proliferacija sinovije i u onim zglobovima u kojima ona nije registrovana kliničkim pregledom (7). Takođe je moguće da je sinovitis nekad nekorektno dijagnostikovan u situacijama prenaglasavanja simptoma i znakova bolesti. U nekoliko studija je pokazano da značajnu dijagnostičku vrednost u kliničkom pregledu imaju: prisustvo simetričnog artritisa, zahvatanje tri zglobna područja i prisustvo artritisa ručja (8). Pozitivan test stiska šake (slika 1), ima posebni značaj za perzistentni artritis zbog visoke specifičnosti ali je nedovoljno senzitivan. Senzitivnost i specifičnost ovih kliničkih nalaza za razlikovanje perzistentnog artritisa od artritisa ograničenog trajanja je pokazana u tabeli 1. Prisustvo subkutanih čvorića je retko na početku bolesti pa zbog toga nemaju dijagnostički značaj iako imaju visoku specifičnost.



Slika 1. Pozitivan test na bočno stezanje – bol pri bočnoj kompresiji metakarpofalangealnih zglobova

Tabela 1.

*Dijagnostički značaj kliničkog nalaza, u bolesnika sa ranim artritisom, u razlikovanju perzistentnog od artritisa ograničenog trajanja*

	sensitivnost (%)	specifičnost (%)	Tačnost (%)
Artritis ≥3 zglobna područja	63	73	68
Artritis zglobova šaka	76	56	66
Bol pri kompresiji MCP zglobova	48	84	66
Simetričan artritis	65	63	64
Subkutani čvorići	2	99	51

Od laboratorijskih analiza krvi najveću dijagnostičku vrednost imaju serološki markeri, iako su im senzitivnost i specifičnost nedovoljne. Pored toga oko 30% bolesnika je seronegativno tj. nije dokazano prisustvo reumatoidnog faktora (RF). U svakodnevnoj praksi se određuje IgM RF čije prisustvo je jedan od sedam ACR kriterijuma i smatra se značajnim prediktorom perzistentnog artritisa. Nalazi se kod oko 5% zdravih osoba, ali mu senzitivnost i specifičnost opadaju sa godinama starosti (9). Dijagnostička vrednost IgG i IgA RF je mala. Schellekens i sar su, krajem prošlog veka, otkrili da se antitela specifična za RA vezuju za antigene determinante koje sadrže neobičnu amino kiselunu citrulin (10). Korišćenjem nekoliko sintetičkih peptida koji sadrže citrulin, antitela na citrulinski peptid su detektovana kod preko 80% bolesnika sa RA sa visokom specifičnošću. Kasnije je pokazano da se

senzitivnost testa povećava pravljenjem cikličnog peptida. Danas se antitela na ciklični citrulinski peptid (anti-CCP antitela) određuju svim bolesnicima sa ranim artritisom jer je pokazano da imaju visoku specifičnost za RA i da mogu da prethode ispoljavanju bolesti i do 10 godina. U tabeli 2 je pokazana senzitivnost i specifičnost IgM RF i anti CCP antitela za razlikovanje RA od drugih oblika artritisa kod bolesnika sa ranim artritism (11). Specifičnost anti-CCP (96%) je bila statistički značajno veća nego IgM RF (91%,  $p=0.016$ ). Međutim, razlika u senzitivnosti između ova dva testa nije bila statistički značajna. Poslednjih godina se određuju i antitela na novi peptid iz ove grupe (anti CCP2) koja imaju veću senzitivnost a bez gubitka specifičnosti. U literaturi se takođe pominju: antifilagrinska antitela, anti-RA33, anti-Sa antitela i druga, ali se ona ne određuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Tabela 2.

*Dijagnostički značaj anti-CCP antitela i IgM RF, u bolesnika sa ranim artritisom, u razlikovanju reumatoidnog od drugih oblika artritisa*

	senzitivnost (%)	specifičnost (%)	Pozitivna predvidiva vrednost (%)
CCP Elisa	48	96	84
IgM Elisa	54	91	74
CCP ili RF	63	88	72
CCP i RF	39	98	91

Tabela 3.

*Dijagnostički značaj prisustva erozija na radiografijama šaka i/ili stopala, u bolesnika sa ranim artritisom, za razlikovanje perzistentnog od artritisa ograničenog trajanja (5) i RA od drugih oblika artritisa (12)*

	senzitivnost (%)		specifičnost (%)	
	Ref 5	Ref 12	Ref 5	Ref 12
Erozije na šakama	16	18	96	97
Erozije na stopalima	19	18	96	98
Erozije na šakama i/ili stopalima	28	32	94	95

Od specifičnih metoda ispitivanja na raspolaganju su nam: standardna radiografija, ultrasonografija i magnetna rezonancija. Radiološke promene (jukstaartikularna osteoporoza, suženje zglobnih prostora, uzure ili erozije uz rub kosti) su jedan od sedam ACR klasifikacionih kriterijuma za RA. Međutim, prve promene na radiografijama se javljaju nakon 6 meseci i to kod samo 1/3 bolesnika, zbog čega imaju mali značaj u ranoj dijagnozi RA. Radiološke promene na stopalima imaju nešto veću dijagnostičku vrednost od promena na šakama. U tabeli 3 je prikazana senzitivnost i specifičnost radiografskih promena za razlikovanje RA od drugih formi artritisa (5,12). Poslednjih godina se ističe značaj magnetne rezonancije u detekciji ranog edema kosti i proliferacije sinovije, pre pojave radiografskih promena, ali je njena rutinska primena ograničena. Takođe se koristi doppler ultrasonografija za otkrivanje rane faze proliferacije sinovije i destrukcije zglobne hrskavice i subhondralne kosti. Međutim, nalazi dobijeni ovim metodama vizuelizacije još uvek nisu ušli u dijagnostičke kriterijume. Prema tome, rano postavljanje dijagnoze RA zavisi mnogo više od veštine uzimanja anamneze i kliničkog pregleda nego od specifičnih metoda ispitivanja.

Posle praćenja brojnih parametara, u potrazi za onim koji bi predvideli razvoj bolesti, Green i saradnici tvrde da trajanje simptoma duže od 12 nedelja najbolje koreliše sa ishodom bolesti (13). Oni su u svojoj studiji pokazali da bolesnici koji ispunjavaju ACR kriterijume za RA, ali čiji simptomi traju kraće od 12 nedelja, imaju 50% šanse da uđu u remisiju nakon terapije pojedinačnom dozom kortikosteroida. Zbog

toga smatraju da je dijagnoza RA nesigurna u bolesnika čiji simptomi traju kraće od 12 nedelja. Ovaj stadijum bolesti P. Emery je nazvao vrlo ranim RA (VERA-very early RA) u kome bolesnici još uvek imaju šansu za potpuno izlečenje (14). Međutim, ukoliko zapaljenska aktivnost traje preko 12 nedelja, bez obzira na početni stepen zapaljenja, onda je verovatno sinovitis raširen, ošećenja neminovna, a remisija malo verovatna. Ovaj stadijum P. Emery naziva potvrđenim ranim RA kada terapiju bolest modifikujućim lekovima treba započeti odmah.

### **Značaj ranog otkrivanja reumatoidnog artritisa**

Tok reumatoidnog artritisa je nepredvidiv, ali uglavnom progresivan. Smatra se da stalna zapaljenska aktivnost određuje stepen agresivnosti bolesti. Pri tome, vreme trajanja je važnije od intenziteta zapaljenja i najbolje koreliše sa stepenom ošećenja zglobova: zapaljenje x vreme = ošećenje. Na osnovu rezultata brojnih studija ustanovljeno je da se supresijom zapaljenske reakcije smanjuje ošećenje zglobova. Danas se vreme od pojave zapaljena pa do razvoja prvih funkcionalnih ošećenja smatra "prozorom terapijskih mogućnosti" jer pruža priliku da se agresivnim lečenjem zaustavi, ili bar uspori progresiju bolesti. Zbog svega ovega postavljanje rane dijagnoze RA je imperativ u svakodnevnoj kliničkoj praksi. S obzirom da još uvek ne postoje dijagnostički kriterijumi za ranu bolest, presudnu ulogu u postavljanju rane dijagnoze reumatoidnog artritisa imaju znanje i iskustvo reumatologa.

## LITERATURA

1. Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl 2):74-8.
2. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. 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: 446-51.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
4. Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3333-6.
5. Visser H, le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
6. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993;20:1138-42.
7. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-85.
8. Kim JM & Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.
9. Visser H, Gelinck LB, Kampfrah AH, et al. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:157-61.
10. Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
11. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
12. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, et al. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:66-70.
13. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2184-8.
14. P. Emery. Practical aspects of treating RA, when, how, what is the evidence? [abstract] *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl):SP0001.

S U M M A R Y

*Clinic for Rheumatology and Clinical Immunology  
Military Medical Academy, Belgrade*

**EARLY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

DUŠAN STEFANOVIĆ, GORICA RISTIĆ, BRANISLAVA GLIŠIĆ

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, inflammatory disease with a main characteristic of persistent synovitis that results in joint damage and loss of function. Early diagnosis of RA is very important for rheumatologists, because early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs leads to a better disease control and less joint damage. The 1987 American College of Rheumatology classification criteria are useful but may not perform as well in early disease. These criteria depend on clinical examination, which is subject to over- and under-interpretation.

This review is focused on making the diagnosis of early RA, including differential diagnosis for inflammatory polyarthritis, poor performance of the standard classification criteria. It also summarizes difficulties in clinical assessment of synovitis, absence of absolute laboratory tests and inability of conventional radiography to detect bony changes early. Therefore, new diagnostic criteria are needed to enable differentiation between RA and other arthritides in an early phase of the disease.

**Key words:** early arthritis; rheumatoid arthritis; diagnosis

## DIJAGNOZA REUMATOIDNOG ARTRITISA

ALEKSANDAR DIMITIĆ

*KRATAK SADRŽAJ: Američki Koledž za reumatologiju koristi sledeće kriterijume za dijagnozu RA:*

1. Jutarnja ukočenost u i oko zglobova u trajanju od najmanje jednog sata.
2. Prisusvo otoka ili tečnosti u tri ili više zglobova
3. Barem jedan otečen zglob u ručnom zglobu, šaci ili zglobovima prstiju.
4. Otok ili tečnost istog zgloba na obe strane tela (simetrični artritis).
5. Reumatoidni čvorići, obično u tačkama na telu koje trpe pritisak, najčešće laktovi.
6. Abnormalne koncentracije faktora u krvi.
7. Promene na rentgenskim snimcima šaka i ručnih zglobova tipične za RA sa erozijama kosti oko obolelih zglobova.

*Reumatoidni artritis (RA) je dijagnostikovan ako su četiri ili više od ovih sedam faktora prisutni. Prva četiri treba da su prisutna najmanje 6 nedelja. Ovi kriterijumi su od pomoći, ali postaviti dijagnozu RA još uvek je teško.*

**Ključne reči:** dijagnoza reumatoidnog artritisa, dijagnozni kriterijumi, dijagnozni testovi

*Acta rheum Belgrad 38(suppl. 2): 24-29*

### UVOD

Reumatoidni artritis (RA) karakteriše uporno zapaljenje sinovijskog tkiva zglobova. Posledica toga su destrukcija hrskavice, erozija kosti i kompletan gubitak integriteta zglobova. RA je najčešći zapaljenjski artritis, koji pogodi 0,5 - 0,8 % populacije odraslih osoba u celom svetu. Početaka bolesti je obično između 30. i 50. godine života. Incidenca širom sveta se procenjuje na 25 na 100 000 osoba kod muškaraca i 54 na 100 000 osoba kod žena. Prema podacima iz Sjedinjenih Američkih Država RA je uzrok 250 000 hospitalizacija i 9 miliona poseta lekaru svake godine. Ekonomski uticaj RA je uvećan visokim nivoom funkcijskog oštećenja koje izaziva. Ukoliko se ne leče, 20-30% osoba sa RA postane permanentno nesposobno za rad u roku od 3 godine od postavljanja dijagnoze.

### Dijagnoza reumatoidnog artritisa

Dijagnoza RA je primarno klinička. Pacijenti obično imaju bol i ukočenost u više zglobova, ma da jedna trećina pacijenata u početku ima simptome samo na jednom ili na nekoliko različitih zglobova. Kod većine pacijenata, simptomi se razvijaju tokom više nedelja i meseci, počinju na jednom zgobu i često su praćeni prodromalnim simptomima anoreksije, slabosti ili umora. Kod približno 15 % pacijenata klinička slika se razvija brže, tokom dana i nedelja. Kod 8 do 15 % pacijenata, simptomi počinju unutar nekoliko dana od posebnog inicirajućeg događaja, kao što je infektivna bolest.

Najčešće zahvaćeni zglobovi su oni sa najvećim odnosom sinovijuma prema artikularnoj hrskavici. Ručni zglobovi su gotovo uvek zahvaćeni, kao što su i proksimalni interfalangealni i metakarpofalangealni zglobovi. Distalni interfalangealni zglobovi i sakroilični zglobovi

gotovo nikada nisu zahvaćeni. Reumatoidni zglobovi tipično su osetljivi na dodir i topli, ali obično nisu eritematozni. Neki pacijenti se žale na "otečene" šake što je posledica povećanog protoka krvi u zapaljenim oblastima. Prominentni epitrohlearni aksilarni i cervicalni limfni čvorovi mogu biti uvećani. Mišići oko zapaljenih zglobova često atrofiraju. Slabost mišića obično nije proporcionalna bolu pri pregledu. Jutarnja ukočenost u trajanju od barem 45 min posle prvog pokreta je uobičajena. Pacijenti često drže zglobove u fleksiji da minimiziraju bolnu distenziju kapsula zglobova. Umereno povišena temperatura, zamor, osećanje slabosti i druge sistemske tegobe mogu da se javi, naročito u akutnoj fazi RA.

## Dijagnostički kriterijumi

U kliničkim ispitivanjima, RA se formalno dijagnostikuje korišćenjem sedam kriterijuma Američkog Udruženja Reumatologa (ARA). (tabela broj 1). U svakodnevnoj ambulantnoj praksi može biti teško da se postavi definitivna dijagnoza na osnovu korišćenja ovih kriterijuma u ranoj fazi bolesti. U toku prvog dolaska, pacijente treba pitati o stepenu bola, trajanju ukočenosti i zamora i funkcijskim ograničenjima. Pažljiv pregled zgloba usmeren ka traženju gore opisanih kriterijuma je od vitalne važnosti.

Tabela 1.

*Revidirani kriterijumi Američkog Udruženja Reumatologa za klasifikaciju RA*

Znak ili simptom	Definicija	LR+	LR-	Prisutan	Odsutan	Procenat sa RA ako je znak ili simptom*
Jutarnja ukočenost	Ukočenost u ili oko obolelih zglobova u toku najmanje jednog sata od prvog pokreta	1.9	0.5	39	14	
Artritis u tri ili više zglobova	Tri ili više od navedenih zglobova sa sinovijalnim izlivom ili sa otokom mekog tkiva: ručni zglob PIP, MCP, lakat, koleno, skočni zglob, MTP	1.4	0.5	32	13	
Zahvatanje zglobova šaka	Ručni zglob, MCP ili PIP zglobovi medju zglobovima sa simptomima	1.5	0.4	33	12	
Simetrični artritis	Desni i levi zglobovi zahvaćeni na jednom ili više od sledećih: ručni zglob, PIP, MCP, lakat, koleno, skočni zglob, MTP	1.2	0.6	29	17	
Reumatoidni čvorici	Subkutani čvorici u oblastima koje okružuju zglobove, ekstenzorne površine ili koštana ispupčenja.	3.0	0.98	50	25	
Pozitivan serumski reumatoidni faktor	Pozitivni rezultat korišćenjem bilo koga laboratorijskog testa koji ima pozitivnu predvidivu vrednost od 95% ili više (npr. pozitivan je kod do 5% pacijenata bez RA).	8.4	0.4	74	13	
Radiografske promene	Snimci šake i ručnog zglobova pokazuju tipične promene erozija ili jukstaartikularni gubitak koštane gustine	11	0.8	79	21	

\*-Pretpostavljena ukupna verovatnoća za RA od 30%..

†-PIP, MCP i MTP zglobovi ne treba da budu absolutno simetrični

LR+ = odnos pozitivne verovatnoće; LR- = odnos negativna verovatnoće;

PIP= proksimalni interfalangealni; MCP= metakarpofalangealni; MTP= metatarzofalangealni;

## Dijagnostički testovi

Nema dijagnostičkog testa koji definitivno potvrđuje dijagnozu RA. Ipak, nekoliko testova mogu da pruže objektivne podatke koji povećavaju izvesnost dijagnoze i omogućavaju da se prati progresija bolesti. Podkomitet za RA Američkog Koledža za Reumatologiju, (ACRSRA), preporučuje da osnovne laboratorijske procene uključe kompletну analizu broja krvnih ćelija, reumatoидни faktor i brzinu sedimentacije eritrocita (SE) ili C-reaktivni protein (CRP). Ta-

kođe se preporučuje osnovna procena bubrežne i hepatične funkcije, zato što će ti nalazi odrediti izbor lekova.

Laka do umerena normocitno normohromna anemija sa vrednostima hematokrita u opsegu od 30 - 34% javlja se kod približno 25 do 35% pacijenata sa RA. To je odraz hronične bolesti, niske koncentracije serumskog gvožđa i niskog kapaciteta vezivanja serumskog

Tabela 2.  
*Laboratorijski i rendgenski nalazi povezani sa RA*

<i>Laboratorijski testovi</i>	<i>Nalazi u vezi sa</i>
C-reaktivni protein*	Tipično raste do >0.7 picograma na mL; može da se koristi za praćenje toka bolesti
Sedimentacija eritrocita*	Često ubrzana do >30 mm/čas ; može da se koristi za praćenje toka bolesti
Hemoglobin/hematokrit*	Malo smanjen hemoglobin u proseku oko 10g /dl (100gr/l), normohromna anemija, takođe može da bude normocitna ili mikrocitna
Funkcija jetre *	Normalna ili lako uvećana alkalna fosfataza.
Trombociti*	Obično povećani
Reumatoидни faktor*	Negativan kod 30% pacijenata u ranoj fazi bolesti; ako je u početku negativan može da se ponovi 6-12 meseci posle početka bolesti; može da bude pozitivan u brojnim drugim bolestima (sistemska lupus eritematodes, sistemska skleroza, Sjögrenov sindrom, neoplastična bolest, sarkoidoza, različite virusne, parazitne ili bakterijske infekcije); nije precizan parametar progresije bolesti
Leukociti*	Mogu da budu povećani
Antitela na ciklični citrulinisani peptid (anti-CCP antitela)	U dobro su korelaciji sa progresijom bolesti, povećana osetljivost kada se koriste u kombinaciji sa reumatoидним faktorom; specifičniji od reumatoidnog faktora (90 nasuprot 80 %); test nije dostupan u mnogim laboratorijama
Antinukleusna antitela	Ograničena vrednost kao skrining za RA
Nivoi komplementa	Normalni ili uvećani
Elektroforeza proteina	Moguće uvećanje alfa-1 i alfa-2 globulina
Pregled zglobne tečnosti	Ako oboleli zglob može da se punktira i ako je dijagnoza neizvesna. 5000 do 25000 belih krvnih ćelija na mm <sup>3</sup> sa 85 % polimorfonuklearnih leukocita - uobičajeni nalaz u RA, kulture su negativne, nema kristala i nivo glukoze je tipično nizak
Analiza urina	Mikrosopska hematurija ili proteinurija mogu da budu prisutne kod mnogih bolesti vezivnog tkiva
Rendgenski nalaz obolelih zglobova*	Mogu da budu normalni ili da pokažu osteopeniju ili erozije blizu zglobnih prostora u ranoj bolesti, radiografije šaka i stopala su od koristi kao osnova za poređenje sa budućim nalazima

gvožđa uz normalane ili povećane koncentracije serumskog feritina. Anemija može da se razvije i sekundarno usled gubitka krvi, često zbog okultnih gastrointestinalih krvarenja zbog nesteroidnih antireumatika. Broj leukocita je obično normalan kod pacijenata sa RA, ali može da bude i umereno povećan. Slično, trombociti su obično normalni ali se može javiti trombocitoza kao odgovor na zapaljenje. Rekcije na lek i Felty-ev sindrom su retki uzročnici leukopenije ili trombocitopenije. Sedimentacija eritrocita (SE) je obično ubrzana kod pacijenata sa RA i od koristi za praćenje aktivnosti bolesti.

Reumatoидни faktor (RF) je antitelo usmereno protiv Fc fragmenta imunoglobulina G (IgG). Pozitivni test za RF je nesumnjivo patognomoničan za RA, ali je prisutan kod 70 do 90% obolelih. Titar nije u korelaciji sa aktivnošću bolesti, međutim pacijenti sa visokim titrom reumatoидног faktora češće imaju erozivnu bolest zglobova, ekstraartikularne manifestacije i veću funkcionalnu nesposobnost. I obrnuto, pacijenti sa negativnim RF imaju blaži tok bolesti. RF se takođe otkriva kod pacijenata koji imaju hroničnu antigensku stimulaciju, kao što je produžena infekcija (bakterijski endokarditis, tuberkuloza, citomegalovirus, HIV), ali i kod bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva ili disproteinemijom. Niski titrovi RF mogu da se otkriju u serumu zdravih ljudi, naročito u dobu preko 70 godina, gde je njihova prevalencija 10-25%. Antinukleusna antitela (ANA) su pozitivna kod 20-30% pacijenata sa RA i češće se sreću kod pacijenata sa ekstraartikularnim manifestacijama. (tabela broj 2)

## Tehnike vizualizacije u RA

Jasni radiografski snimci su najčešće korišćen modalitet slike za početnu kliničku procenu i monitoring RA. Oni mogu da potvrde dijag-

nozu RA ili čak da omoguće da se dijagnoza postavi kada su klinički i laboratorijski podaci dvosmisleni ili kontradiktorni.

Struktorno oštećenje u toku RA obično se prvo javlja na šakama, ručnim zglobovima i stopalima. Otok mekog tkiva, ivične erozije, jukstaartikularna osteopenija i uniformni gubitak zglobnog prostora često se vide prilično rano u toku RA. Na šaci, promene u toku RA se primarno vide u metakarpofalangealnim i proksimalnim intrafalangealnim zglobovima, dok su interkarpalni, radijalni i ulnarni stiloidni zglobovi najčešće zahvaćeni u ručnom zglobu. U stopalima, promene se najčešće vide u metatarzofalangealnim i proksimalnim interfalangealnim zglobovima. Od velikog značaja je odnos rentgenskog nalaza sa kliničkim tokom bolesti. Urađene su mnogobrojne studije sa ciljem da se ispita korelacija kliničkih pokazatelja kao što su upitnik procene zdravlja, snaga stiska šake, Ritchi-ev indeks, sa radiografskim nalazima. Ovi podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na jasan odnos između aktivnosti bolesti (naročito zapaljenje) i strukturalnog oštećenja

Drugi modaliteti, kao što je magnetna rezonanca, ultrazvuk, radionuklearno snimanje su korišćeni da procene promene na zglobu u RA. Od njih magnetna rezonanca najviše obećava, ali standardi za procenu cene i prognostičke vrednosti tek treba da se ustanove.

## Diferencijalna dijagnoza

RA treba da se razlikuje od izvesnog broja drugih zglobnih poremećaja. Reaktivne artropatije u vezi sa infekcijom, seronegativne spondiloartropatije i sistemske bolesti vezivnog tkiva kao što je sistemska eritemski lupus (SLE), mogu da imaju simptome koji su zajednični sa RA, kao i sa endokrinim i drugim poremećajima (tabela broj 3). Giht retko koegzistira sa RA i aspiracija zgloba treba da se razmotri ako se sumnja na giht.

Tabela 3. Diferencijalne dijagnoze RA

Dijagnoza	Komentar
Sistemske bolesti vezivnog tkiva	Sistemska skleroza i SLE
Fibromyalgia	Procena osetljivih tačaka
Hemochromatosis	Sermuske koncentracije gvožđa i promena boje kože mogu da usmere dijagnozu
Infektivni endocarditis	Isključiti šumove na srcu, povišena temperaturu i istoriju intravenozne primene lekova
Poliartikulni giht	Zgobovi su često eritematozni, obično se nailazi na tipičnu zahvaćenost nožnog palca Giht i RA retko koegzistiraju, ali bolest taloženja kalcijum pirofosfata može da prati RA.
Polymyalgia rheumatica	Reumatoidni arthritis, nasuprot polimijalgiji reumatici, se retko prezentuje bolom samo u proksimalnim zglobovima ekstremiteta.
Sarcoidosis	Prisutni granulomi kao i hiperkalcemija i nalazi na rentgenskim snimcima pluća.
Seronegativne spondiloartropatiјe, reaktivni artritis	Artritis je uglavnom asimetričan. Daleko češća zahvaćenost zglobova kičme. Prisustvo psorijaze, komorbiditeta od strane urogenitalnog ili digestivnog trakta. Reaktivni artritis može da bude postinfekcijski, seksualno stечен ili u vezi sa gastrointestinalnim poremećajima.
Stillova bolest	Prezentuje se temperaturom, leukocitozom, gušoboljom, splenomegalijom, disfunkcijom jetre i/ili osipom.
Tiroidna bolest	Razmotriti nivo tiroidnog simulirajućeg hormona u zavisnosti od simptoma.
Virusni artritis	Razmotriti parvovirus, hepatitis B.

## LITERATURA

- Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005:996-1042.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2003;21(5 suppl 31):S71-4.
- Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:1043-78.
- Kuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health* 2002;17:307-15.
- Akil M, Amos RS. ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis-I: clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995;310:587-90.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Saraux A, Berthelot M, Chales G, Le Henaff C, Thorei JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;44:2485-91.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. SIGN No. 48, December 2000. Accessed online July 19, 2005, at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.

## S U M M A R Y

*Institute for prevention, treatment and rehabilitation of rheumatic and cardiovascular diseases  
"Niška Banja"*

### DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

ALEKSANDAR DIMITIĆ

The American College of Rheumatology uses this list of criteria for the diagnosis of Rheumatoid arthritis:

1. Morning stiffness in an around the joints for at least one hour.
2. Swelling or fluid around three or more joint areas simultaneously.
3. At least one swollen area in the wrist, hand, or finger joints.
4. Swelling or fluid of the same joint on both sides of body (symmetric arthritis).
5. Rheumatoid nodules, firm lumps in the skin of people with rheumatoid arthritis, usually in pressure points of the body, most commonly the elbows.
6. Abnormal amounts of serum rheumatoid factor in the blood.
7. X-ray changes in the hands and wrists typical of rheumatoid arthritis, with wearing away of bone around the involved joints.

Rheumatoid arthritis is officially diagnosed if four or more of these seven factors are present. The first four must have been present for six weeks. These criteria are helpful, but diagnosing rheumatoid arthritis is still difficult.

**Key words:** Diagnosis of Rheumatoid Arthritis, diagnostic criteria, diagnostic tests

## PRAĆENJE AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA

GORAN RADUNOVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Aktivnost reumatoidnog artritisa određuje brzinu napredovanja bolesti i njen potencijal za razvoj anatomske i funkcijске poremećaja. Uspeh u lečenju RA znatno zavisi od dobre i pravovremene procene aktivnosti bolesti, kada je moguća efikasna terapijska intervencija lekovima koji menjaju tok bolesti. Precizno merenje aktivnosti RA nije jednostavno, a u poslednjih 15 godina postaje jasno da nije dovoljno odrediti samo broj otečenih i osetljivih zglobova i osnovne laboratorijske analize, već je neophodno pratiti zbirne indekse aktivnosti bolesti, koji najverovatnije prikazuju samu aktivnost. Za sada najbolji alati za njenu procenu kod pojedinaca su Indeks aktivnosti bolesti i njegove validirane modifikacije (DAS i DAS28). Za procenu u kliničkim studijama pored DAS i DAS28, preporučuje se primena Preliminarnih kriterijuma terapijskog odgovora ACR koji su izvanredan alat pomoći koga je lako i uvedljivo moguća diskriminacija efikasnosti aktivnih supstancija od placebo. Pomno praćenje aktivnosti bolesti, na osnovu rezultata više randomizovanih kontrolisanih ispitivanja, nedvosmisleno daje dodatno i nezavisno poboljšanje u lečenju RA.

**Ključne reči:** reumatoidni artritis, aktivnost bolesti, Disease Activity Score (DAS)

*Acta rheum Belgrad 2008;38(suppl. 2): 30-35*

Pojam aktivnosti RA odnosi se na trenutnu brzinu napredovanja bolesti, odnosno njen stvarni potencijal za razvoj funkcijskih i anatomske premećaja karakterističnih za oboljenje. Sadašnja aktivnost bolesti nikako ne bi trebala da uključuje već nastale promene na perifernim zglobovima i ostalim delovima mišićno-skeletnog sistema, posledice ovih promena u vidu smanjenja fizičkih sposobnosti, povećanja mortaliteta i posledice vanzglovnih manifestacija bolesti (1). Na osnovu zapažanja posledica moguće je samo grubo proceniti raniju aktivnost oboljenja. Lečenje RA u današnje vreme znatno je bolje nego pre nekoliko decenija, ali nažalost nije ni izbliza zadovoljavajuće. Na raspolaganju su lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB) i po potrebi njihove kombinacije, uključujući biološke lekove. Na jednom tasu vase se nalazi efikasnost ovih lekova koja je zavisna od doze, a na drugom njihova toksičnost koja se često odnosi na smanjenje imuniteta i pojavu teških infekcija. Uspeh u lečenju RA sada znatno zavisi od dobre i pravovremene procene aktiv-

nosti bolesti, kada primena jednog ili nekoliko odgovarajućih lekova može dovesti do njenog smanjivanja i time do sprečavanja ili odlaganja posledica (2). Na brzinu razvoja posledica RA pored ostalog utiču učestalost i kvalitet poseta lekaru-reumatologu (3).

Precizno merenje aktivnosti RA i njenog stvarnog potencijala za razvoj destruktivnih promena nije nimalo jednostavno. Većina reumatologa se pri tome oslanja na sopstveno iskustvo, uvid u broj otečenih i osetljivih zglobova, procenu njihove temperature, koncentracije laboratorijskih pokazatelja zapaljenja (CRP, SE) i jednostavne funkcijске testove (1, 4). Kako pokazatelji zapaljenja mogu imati značajne čak i dnevne varijacije, dok fizički pregled nije dovoljno savršen da otkrije stvarnu rasprostranjenost i intenzitet oboljenja sistema za kretanje, oslanjanje na sopstveno iskustvo postaje nedovoljno i time uzrok grešaka u lečenju. Metode vizuelizacije, koje otkrivaju erozivne i druge destruktivne promene, naročito kada su u pitanju standardne radiografije zahvaćenih zglobova,

obično otkrivaju samo posledice oboljenja i ne govore mnogo o trenutnoj aktivnosti (1, 2).

Najčešća greška reumatologa u lečenju ranog RA jeste nedovoljno doziranje lekova koji menjaju tok bolesti, koja delom nastaje zbog opravdanog straha od neželjenih događaja, ali uglavnom zbog potcenjivanja aktivnosti bolesti. Precenjivanje aktivnosti RA u kasnijem toku bolesti, kao druga mogućnost greške, takođe može imati teške posledice, koje su moralno još manje prihvatljive zbog značajnijeg učešća lekara.

Postoji potpuni koncenzus među današnjim reumatolozima, utemeljen na brojnim randomizovanim, kontrolisanim ispitivanjima, da je rano otkrivanje i rano agresivno lečenje RA jedini način da se izbegnu ili smanje posledice bolesti (2). Nažalost, slaganje reumatologa o najboljim načinima procene aktivnosti bolesti mnogo je slabije.

Kvalitet procene aktivnosti bolesti meri se sposobnošću samog metoda da se otkriva-ju promene u kliničkom ispoljavanju bolesti tokom vremena. Ciljevi i metodologija procene su različiti od alata za postavljanje dijagnoze i procenu prognoze. Zbog toga senzitivnost, specifičnost i prediktivne vrednosti nemaju mnogo udela kada se bira metod za ocenu aktivnosti bolesti.

Najvažniji uslovi da bi se neki metod procene aktivnosti bolesti smatrao kvalitetnim su sledeći: a) validnost, b) pouzdanost i c) osetljivost na promene (1). Validnost predstavlja osobinu nekog obeležja da prikazuje stvarnu meru nečega što se zaista i meri. Validnost obeležja se utvrđuje na više načina, od kojih je najjednostavniji kada postoji snažna korelacija pokazatelja sa "zlatnim standardom" (promene obeležja snažno imitiraju promene u merenju variable koja se smatra "zlatnim standardom"). Nažalost, "zlatni standard" za merenje aktivnosti RA za sada ne postoji, jer nijedan dosadašnji metod nije opšteprihvaćen i idealan (1, 3). Za ocenu validnosti ovakvih obeležja koristi se princip dugotrajne

korelacije sa više sličnih pokazatelja (construct validity) ili sa pokazateljima ishoda bolesti. Pouzanost obeležja ocenjuje se kao sposobnost da se dobiju što sličniji rezultati kod najmanje 2 što bliža uzastopna merenja jednog ili drugog ispitivača kod istih ispitanika. Osetljivost na promene meri se veličinom promene obeležja za vreme promene kliničkog statusa. Ona zavi-si i od tipa obeležja - najveću osetljivost na promene imaju kontinuirana obeležja, koja su specifična za oboljenje.

Ukoliko se razmotri primena jednostavnih kliničkih pokazatelja aktivnosti RA, kao što su broj osetljivih i otečenih zglobova i indeksi koji se zasnivaju samo na ovim brojevima, bez obzira na utemeljenu validnost dokazanu brojim korelacijama sa pokazateljima zapaljenja i ishoda, zapaža se njihova mala pouzdanost. Ona je mala zato što prilikom ponavljanja merenja do-lazi do pojave velikih varijacija, naročito između različitih ispitivača. Drugi problem je osetljivost na promene, koja je relativno niska, ali i značajno veća kog broja osetljivih u odnosu na broj otečenih zglobova (1, 5). To se tumači kao posledica spore regresije zadebljanja sinovije i samog panusa, uprkos efikasnom lečenju.

Kada se za procenu aktivnosti bolesti koriste simptomi bolesti, kao što je intenzitet bola, najčešće određivan vizuelnom analognom skalom od 100 mm, u prvi plan dospeva jednostavnost ovakvog određivanja aktivnosti, koje je dovoljno validno i pokazuje zavidnu osetljivost na promene. Međutim, glavni prob-lem kod ovakvih obeležja predstavlja uticaj raspoloženja, stepena zadovoljstva i drugih psihogenih faktora na bolesnikovu ocenu bola i aktivnosti bolesti, što dovodi do neprihvatljivog smanjivanja pouzdanosti (1).

Opšta procena aktivnosti bolesti, koju uz pomoć VAS mogu obaviti i lekar i bolesnik, predstavlja uglavnom dobar način za procenu aktivnosti RA, koji ima prihvatljivu validnost i ostljivost na promene, ali nažalost, takođe zavisi od psihogenih faktora prisutnih kod ispitanika i ispitivača, koji bitno smanjuju pozdanost (1).

Upitnici o funkcijskoj sposobnosti bolesnika sa RA, od kojih je zbog svoje jednostavnosti i primenjivosti, dobre osetljivosti na promene i umerene pouzdanosti najznačajniji HAQ-DI (5), ne mogu poslužiti kao dobro merilo aktivnosti RA. Problem nastaje na polju validnosti, jer se radi o pokazateljima ishoda, kod koga se veće vrednosti javljaju nakon dužeg trajanja bolesti i u slučajevima male aktivnosti oboljenja (1).

Laboratorijski pokazatelji zapaljenja, kao što su SE i proteini akutne faze, posebno CRP, iako mogu predskazati ishod RA (veće brzine ili koncentracije povezane su sa bržim nastajanjem erozija i funkcijске nesposobnosti) pokazuju malu osetljivost na promene. Reumatoidni faktori i anti-CCP antitela pokazuju još manju osetljivost na promene i njihove koncentracije se veoma sporo menjaju tokom vremena, da bi mogle poslužiti za bilo kakvu procenu aktivnosti bolesti (1, 3).

Zbog varijabilnosti ispoljavanja simptoma i znakova bolesti, u kliničkim ispitivanjima se već duže vreme koriste zbirni indeksi, kojima se prevazilaze problemi sa validnošću, pouzdanošću i osetljivošću na promene, zapaženi kod pojedinačnih obeležja (1, 5). Njihova prednost posebno dolazi do izražaja kod proce-ne kontradiktornih rezultata istraživanja, npr. kada dođe do smanjenja broja otečenih i osetljivih zglobova i istovremenog porasta SE (1). Ovi indeksi pokazuju i snažnu korelaciju sa funkcijskim sposobnostima ispitanika, kao i sa ishodom oboljenja - radiografskom progresijom bolesti (1, 5). Najznačajniji zbirni indeksi aktivnosti RA je Indeks aktivnosti bolesti - Disease activity score (DAS i DAS28) (1, 5, 6). Zbirni indeksi mogu biti namenjeni za ocenu uspešnosti lečenja, a samo pojedni od njih i za precizno praćenje aktivnosti bolesti kod pojedinaca. Glavni predstavnik druge druge je DAS (1, 5, 7, 8, 9).

Od svih zbirnih indeksa DAS se sada najšire primenjuje, jer je razvijan tokom više godina

na metodološki veoma ispravan način. Indeks je napravljen u longitudinalnom opser-vacionom kliničkom ispitivanju kod bolesnika sa RA, gde je procenjena sposobnost 19 kliničkih i laboratorijskih pokazatelia da se pomoću njih razdvoje periodi aktivnosti bolesti od inaktivnog RA. Periodima aktivne bolesti smatala se situacija u kojoj su iskusni reumatolozi odlučivali da započnu terapiju lekovima koji menjaju tok bolesti, povećaju dozu ili obustave lečenje zbog nedovoljne efikasnosti. DAS predstavlja uravnoteženu sumu 4 obeležja koja su u navedenom ispitivanju najbolje reprezentovala aktivnost bolesti. Finalna originalna formula za izračunavanje DAS glasi (8, 9):

$$\text{DAS} = \left( 0.53938 \times \sqrt{\text{Ritchie indeks}} \right) + \left( 0.06465 \times \frac{\text{broj otečenih}}{\text{zglobova}} \right) + \left( 0.33 \times \ln \text{SE} \right) + \left( 0.00722 \times \frac{\text{bolesnikova stanja}}{\text{opšta procena}} \right)$$

Potom su razvijene modifikacije originalnog DAS, od kojih je najvažnija DAS28 (kojim je obuvaćen pregled 28 zglobova - PIP šaka, MCP, ručni zglobovi, laktovi, ramena i kolena) (10, 11). Formula za DAS28 glasi:

$$\text{DAS28} = \left( 0.56 \times \sqrt{\frac{\text{broj osetljivih}}{\text{zglobova}}} \right) + \left( 0.28 \times \frac{\text{broj otečenih}}{\text{zglobova}} \right) + \left( 0.7 \times \ln \text{SE} \right) + \left( 0.014 \times \frac{\text{bolesnikova stanja}}{\text{opšta procena}} \right)$$

Danas se najviše primenjuje DAS28, jer predstavlja pojedostavljenje kojim se ne gube glavna svojstva originalnog zbirnog indeksa aktivnosti (10, 11, 12).

Odrediti da li se stanje bolesnika popravilo ili pogoršalo tokom vremena čini osnovnu svrhu merenja aktivnosti RA. Međutim, kada se razmišlja o aktivnosti bolesti odmah se pojavljuju nedoumice: kolika promena kliničkog statusa bolesnika je dovoljna da bi se prepoznala i kolika promena je klinički značajna da bi uticala na stvarno stanje bolesnika i naše odluke o daljem lečenju? Preliminarni kriterijumi terapijskog odgovora ACR, Kriterijumi terapijskog odgovora EULAR, kao i Kriterijumi za "remisiju" ACR i EULAR, definišu promenu izabranih pokazatelia aktivnosti RA, pomoću koje se bolesnik svrstava u grupu kod koje je postignuto poboljšanje (Tabela 1).

Tabela 1.  
*Kriterijumi za procenu stanja obolelih*

Preliminarni kriterijumi terapijskog odgovora ACR (ACR20)	Kriterijumi terapijskog odgovora EULAR (DAS)	Kriterijumi terapijskog odgovora EULAR (DAS 28)	Kriterijumi za "remisiju" ACR	Kriterijumi za "remisiju" EULAR
20% poboljšanja broja osetljivih zglobova 20% poboljšanja broja otečenih zglobova i 20% poboljšanja 3 od navedenih 5 obeležja: VAS bola, VAS bolesnikova procena opštег stanja, VAS procena opštег stanja lekara, HAQ-DI, SE ili CRP.	Dobar terapijski odgovor: DAS se smanjio za više od 1,2 i na kraju iznosi 2,4 i manje. Umeren terapijski odgovor: DAS se smanjio za više od 1,2 ali na kraju iznosi više od 2,4; ili DAS se smanjio od 0,6 do 1,2 i na kraju iznosi 3,7 i manje.	Dobar terapijski odgovor: DAS28 se smanjio za više od 1,2 i na kraju iznosi 3,2 i manje. Umeren terapijski odgovor: DAS28 se smanjio za više od 1,2 ali na kraju iznosi više od 3,2; ili DAS28 se smanjio od 0,6 do 1,2 i na kraju iznosi 5,1 i manje.	5 od sledećih 6 tokom 2 meseca: nema bolova u zglobovima, nema osetljivih zglobova, nema otečenih zglobova, jutarnja ukočnost manja od 15 min, SE manja od 30 za žene i 20 za muškarce, nema malaksalosti.	DAS iznosi 1,6 ili manje ili DAS28 je jednak ili manji od 2,6.

Od svih pokazatelja aktivnosti, ACR najveći značaj pridaje broju osetljivih i otečenih zglobova, dok su ostala značajna obeležja: bolesnikova procena bola pomoću VAS, bolesnikova i lekarova procena aktivnosti bolesti pomoću VAS, HAQ-DI, SE ili CRP (1, 13, 14). Uz pomoć ovih varijabli, definiše se pripadanje grupi bolesnika sa blagim, ali klinički značajnim poboljšanjem - odnosno dostizanje ACR20, tako što oba najznačajnija obeležja (broj otečenih i osetljivih zglobova - prilikom pregleda 68 zglobova) moraju biti smanjena za najmanje 20%, kao i 3 od 5 ostalih značajnih obeležja (3 VAS, HAQ-DI i SE ili CRP). Sledeci korak, iako za sada bez dokazane validnosti, predstavljalo je uvođenje ACR50 i ACR70 kriterijuma, sa 50%, odnosno 70% poboljašnjem ovih varijabli na isti način (1, 15). Preliminarni kriterijumi terapijskog odgovora ACR su izvanredan alat u kliničkim istraživanjima, pomoću koga je lako i ubedljivo moguće razlikovanje efikasnosti aktivnih supstancija od placebo. Međutim, kriterijumi ne pomažu mnogo prilikom odluke o lečenju pojedinaca. Pokušaji transformacije individualnih vrednosti ACR kriterijuma u kontinuirane brojčane vrednosti, nisu se pokazali primenjivim u merenju individualne aktivnosti bolesti, jer nemaju odgovarajuću validnost (1).

Originalni DAS i DAS28 ostaju validni, pozdani i osetljivi pokazatelji aktivnosti bolesti, po-

moću kojih se može proceniti ukupna aktivnost RA i time relativno uspešno brojčano izraziti koliko će pojedinci zapravo biti ugroženi od posledica RA. EULAR kriterijumi terapijskog odgovora imaju slična svojstva kao preliminarni kriterijumi ACR i u poslednje vreme, sličnu ulogu u kliničkim istraživanjima (7). Sa druge strane, DAS biva kritikovan zbog svoje komplikovane formule i malih mogućnosti za interpretaciju rezultata bez dobrog poznавања ovog pokazatelja (1).

Na kraju nas najviše zanima: Šta bolesnici i lekari dobijaju od preciznog merenja aktivnosti RA, koje može oduzeti puno vremena? U rutinskoj kliničkoj praksi samo 16% kanadskih i 10% australijskih reumatologa koristi dokazane instrumente za praćenje ishoda i aktivnosti RA, kao što su upitnici i zbirni indeksi (1). Ostali se uglavnom oslanjaju na grubu (kategorisku) procenu simptoma, pregled perifernih zglobova, radiografije zahvaćenih zglobova i posebno vrednosti CRP i SE. Čak 86% američkih reumatologa ima ovakav, sada konzervativni pristup bolesnicima sa RA (1).

Nedavno su objavljeni rezultati četvorogodišnjeg multicentričnog otvorenog praćenja oko 500 bolesnika sa ranim evolutivnim RA, koji su lečeni lekovima koji menjaju tok bolesti, na osnovu tromesečnog određivanja DAS. Dozira-

nje lekova, a po potrebi i kombinovanje LMTB uključujući biološke lekove, tokom prve 2 godine prilagođavano je tako da se pokuša maksimalno smanjenje aktivnosti RA, tako da DAS bude manji od 2,4. U trećoj i četvrtoj godini lečenja kod bolesnika sa DAS manjim od 1,6 terapija LMTB je privremeno ili trajno prekidana. Na ovaj način 43% bolesnika imalo je stabilnu "remisiju" bolesti koja se održavala uz pomoć LMTB i prosečno 13% bolesnika bilo je u kompletnoj remisiji oboljenja bez terapije LMTB. Slična učestalost remisije bez LMTB od 13% zapažena je i u grupi lečenih monoterapijom metotreksatom. Kod svih bolesnika došlo je do značajnog usporavanja radiološke progresije bolesti, a posebno u grupi lečenih kombinovanom terapijom LMTB (16). Razultati ranih ispitivanja efikasnosti LMTB kod bolesnika

sa ranim RA, pokazuju da se pojava remisije u odsustvu lekova očekuje kod 5% obolelih (17). Na sličan način u TICORA studiji, efekat precizne kontrole aktivnosti bolesti uz pomoć DAS i odgovarajućeg prilagođavanja terapije, doveo je do veoma značajnog povećanja broja bolesnika u "remisiji" održavanoj lekovima, kao i do značajnog smanjenja radiološke progresije bolesti i smanjenja fizičkih nesposobnosti koje nastaju kao posledica RA (2).

Ovakav napredak u lečenju treba pripisati pomnom i kvalitetnom praćenju aktivnosti bolesti, što danas kada su na raspolaganju raznorodni biološki lekovi, nedvosmisleno daje dodatno i nezavisno poboljšanje u lečenju RA, koje moramo biti spremni da oberučke prihvativimo.

## LITERATURA

1. Ward MM. Clinical and laboratory measures. In: St. Clair EW, Pisetsky DS, Haynes BF, eds. *Rheumatoid arthritis*. 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. P. 51-63.
2. Welsing PMJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LALM, van Riel PLCM: The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2009-17.
3. Grigor C, Capell HA, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICO-RA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-9.
4. Ward MM. Evaluative laboratory testing. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1555-1563.
5. Van Riel PLCM, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(Suppl 1): i28-i31.
6. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1: 20-26.
7. Fransen J, van Riel PLCM. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl 39): S93-S99.
8. Van der Heide 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: 916-20.
9. Van der Heide DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, vande Puttelba: Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20: 579-81.
10. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845-50.
11. 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: 44-8.
12. Van der Cruyssen B, van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, van den Bosch F, et al. DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1063-71.
13. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core-set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
14. Verhoeven AC, Boers M, van der Linden S. Responsiveness of the core set, response criteria, and utilities in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59; 966-974.

15. Welsing PMJ, Landewe, RB, van Riel PLCM et al.: The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2082-93.
16. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis. SM Van Der Kooij, YPM Goekoop-Ruiterman, JK De Vries-Bouwstra, M Guler-Yuksel, AH Zwinderman, PJSM Kerstens, PAHM Van Der Lubbe, WM De Beus, BAM Grillet, K Ronday, TWJ Huizinga, FC Breedveld, BAC Dijkmans, CF Allaart. *Ann Rheum Dis* published online 28 Jul 2008; doi:10.1136/ard.2008.092254.
17. Sokka T and Hannonen P. Utility of disease modifying antirheumatic drugs in “sawtooth” strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 618-22.

---

### S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

## **MONITORING OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

GORAN RADUNOVIĆ

Rheumatoid arthritis disease activity influences disease progress and reflect its potential for radiographic progression and functional disabilities. Achievement in treatment of patients with RA depends on reliable and prompt measurement of disease activity; which increases possibilities for effective treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. Close determination of disease activity is not easy, and in the last fifteen years it is clear that is not enough to measure number of tender and swollen joints, as well as laboratory analyses, but it is necessary to follow pooled indices of disease activity, because of their property to reflect activity most accurate. Nowadays, best tools for disease activity assumption in individuals are Disease activity score and validated modifications of this score (DAS and DAS28). In addition to DAS, application of ACR Preliminary Response Criteria is best recommended instrument for estimation of disease activity in clinical trials. Preliminary ACR Response Criteria enable easy and convincing distinction of effects of active drug and placebo. Results of several randomized controlled trials strongly suggest: close following of disease activity reliably lead to further and independent improvement in treatment of patients with rheumatoid arthritis.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Disease Activity, Disease Activity Score (DAS)

## PRAĆENJE KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

SLOBODAN BRANKOVIĆ

*KRATAK SADRŽAJ: Kvalitet života predstavlja subjektivni osećaj i zapažanje pojedinca o stepenu fizičkog, emocionalnog i socijalnog dobrog zdravlja. Postoje 3 vrste merenja kvaliteta života: opšta, specifična i individualna merenja. Od testova za ispitivanje kvaliteta života najšire se primenjuje opšti upitnik MOS SF-36 - kratka forma Medical Outcomes Survey Instrument (Short Form 36, SF-36), i specifični upitnik za bolesnike sa reumatoidnim artritisom, Quality of life rheumatoid arthritis scale (QOL-RA scale). Merenje kvaliteta života je važno radi donošenja pravovremene odluke o lečenju i preduzimanju mera za očuvanje oštećenih segmenta kvaliteta života, prvenstveno fizičkih funkcija. Preporučuje se primena jednog upitnika za kvalitet života - (SF 36), mada on ne procenjuje subjektivni aspekt QoL.*

**Ključne reči:** reumatoidni arthritis, kvalitet života.

*Acta rheum Belgrad 2008;38(suppl. 2): 36-39*

### Šta je kvalitet života? - Quality of life (QoL)

- Subjektivni osećaj dobrog zdravlja
- Lično zapažanje pojedinca o poziciji u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u okruženju u kome živi u relaciji od sopstvenih ciljeva, očekivanja, standarda i interesovanja (WHO 1996)

Faktori koji utiču na kvalitet života odnose se na fizičko i materijalno blagostanje, lično usavršavanje i zadovoljstvo, odnos sa drugim osobama, rekreaciju, društvene, i građanske aktivnosti.

### Šta je kvalitet života uslovjen zdravstvenim stanjem - Health related Quality of Life (HRQoL)

Ovaj pojam se odnosi na procenu fizičkog, emocionalnog i opšteg stanja pojedinca (ili bolesnika) koje je povezano sa oboljenjem i/ili lečenjem. To uključuje i bolesnikovo zadovoljstvo i reakciju na svoje zdravstveno stanje i nesposobnost.

### Zašto merimo QoL u medicini?

Procenu kvaliteta života donosimo za svakog bolesnika individualno. Za bolesnike sa različitim bolestima potrebno je odrediti promene u pojedinim segmentima života i napraviti program lečenja sa ciljem da pored popravljanja funkcijskog stanja utičemo i na poboljšanje kvaliteta života.

U zapaljenskim reumatskim bolestima dolazi do oštećenja zdravlja koje izazivaju: bol, zamor, ukočenost zglobova, ograničeni pokreti zglobova, depresija i problemi sa spavanjem. Takođe dolazi i do ograničenja aktivnosti pa je smanjena: pokretljivost, okretnost, samozbrijnjavanje. Često je smanjena društvena i socijalna aktivnost uz postojanje smanjene radne sposobnosti. Svi ovi činioci značajno utiču na smanjenje kvaliteta života.

### Ispitivanje kvaliteta života

Ispitivanje funkcijске sposobnosti bolesnika sa hroničnim artritisom ne daje potpunu sliku zdravstvenog stanja bolesnika. Pored ovog

treba proveriti i emocionalno, socijalno i mentalno stanje. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) uključuje sve ove elemente u definiciju zdravlja. Merenje kvaliteta života mora da obuhvati i neke aspekte bolesnikovog viđenja, koji segmenti njegovog života su za njega značajni i koliko ih bolest oštećuje.

U pronalasku pravog odgovora, sa pažnjom treba odabratи upitnik koji će oceniti promenu zdravstvenog stanja uzrokovanog određenom bolešću i kvalitet života bolesnika. Dugi i komplikovani upitnici stvaraju velike probleme bolesniku dok su kraći mnogo prihvatljiviji i čak podstiču bolesnike da ih uspešno popune (1).

Postoje 3 osnovna tipa merenja kvaliteta života:

1. Opšta merenja - razvijena su za upotrebu kod svih ljudi bez obzira na vrstu bolesti i stanja. Dozvoljavaju poređenje između različitih oboljenja, manje su osetljiva na promene.
2. Specifična (target) merenja - specijalno su razvijena za određenu bolest ili stanje i fokusirana na aspekte QoL važne za to zdravstveno stanje. Onq ne dozvoljavaju poređenje sa drugim oboljenjima i mnogo su osetljivija na promene i
3. Individualna merenja sa pitanjima vezanim za određenu osobu sa određenim oboljenjem.

### ***Upitnici za opšte merenje kvaliteta života***

Upitnici za opšta merenja kvaliteta života koriste se više od 20 godina. Pošto su primenljivi za veliku većinu bolesti i pokrívaju široku paletu oštećenja zdravstvenog stanja, uglavnom su preširoki, sa velikim brojem pitanja i samim tim relativno nepraktični.

*SIP (Sickness Impact Profile)* je jedan od prvih opštih upitnika koji je sastavljen od 136 pitanja koja su grupisana u 12 kategorija. Ona se mogu sažeti u 2 osnovne oblasti: fizičke i psihosocijalne funkcije i sabiranjem rezultata dobija se SIP skor koji se može kretati od 0 (dobra funkcija) do 100 (potpuna disfunkcija) za svaku ispitiva-

nu kategoriju kvaliteta života. Ovaj upitnik dobro odražava kvalitet života ali je preopširan i komplikovan za upotrebu.

*MOS SF-36* je kratka forma Medical Outcomes Survey Instrument i široko je upotrebljavan upitnik za opšte merenje kvaliteta života. Dizajniran je u SAD 1992 god (2) i iste godine vrednovan i prihvaćen u Engleskoj. Sadrži 36 pitanja iz 8 segmenata zdravstvenog stanja: Fizičke funkcije, Uloga fizičkog zdravlja, Bol, Opšte zdravlje, Vitalnost, Socijalne funkcije, Emocionalno zdravlje i Mentalno zdravlje. Odgovor na svako pitanje se algoritmom pretvara u ocenu od 0 (njegore) do 100 (njebolje zdravlje). Upitnik je senzitivan za longitudinalno praćenje promena zdravstvenog stanja (3).

Upitnik se može konvertovati u 2 sumarne skale Fizičke (Physical component scale- PCS) i Mentalne funkcije (Mental component scale- MCS). Ove subskale su validne za određivanje minimalnih klinički važnih promena u RA (Arthritis Rheum 2000; 43: 1478-87)

Koristi se za merenje QOL kod mnogih bolesti: RA, osteoartritis, fibromialgia, lumbalni bol, srčana oboljenja, dijabetes, depresija.

SF 36 ima nekoliko nedostataka, kao što su: pojedina pitanja nisu odgovarajuća za staru populaciju, ne uključuju spavanje, rekreaciju, okrenost i seksualne funkcije koje su oštećene kod bolesnika sa RA, osteoartrozom, ankirozirajućim spondilitisom, najviše zbog bola, ukočenosti i zamora (4)

### ***Nottingham Health Profile (NHP)***

Sastavljen je od 38 pitanja sa odgovorima da/ne iz 6 oblasti: Spavanje, Nivo energije, Emocionalne reakcije, Socijalna izolacija, Pokretljivost i Bol.

Validnost i upotrebljivost su dobro dokumentovani. Često se koristi u Evropi i ima mnogo jezičkih adaptacija. Senzitivan je za promene u RA - bol i poremećaj spavanja visoko korelišu sa aktivnošću bolesti - (5)

*EQ-5D* - ranije Euro QOL (European quality of life) sastavila je evropska grupa za procenu kvaliteta života 1987 god i imao je pitanja iz 6 oblasti. Revizijom upitnika 1993 god. ostala su pitanja iz 5 oblasti zdravlja: Mobilnost, Samozbrinjavanje, Svakodnevne aktivnosti, Bol i Raspoloženje. Svaka oblast ima po 3 pitanja i ukupnih 15 odgovora, koji mogu imati zbirnu ocenu od 0 (najgori) do 100 (najbolji status).

Mnoge studije pokazuju da je kvalitet života značajno niži kod bolesnika sa artritisom naročito u subskalama za:

- Fizičke funkcije i
- Bol

#### ***Upitnici za merenje specifičnih bolesti i stanja***

Fokusirani su na aspekte zdravlja koji su važni za specifično oboljenje:

- *RAQoL*
- *Fibromyalgia Impact Questionnaire*

#### **Specifični upitnici za reumatoidni artritis:**

Zbog jakih bolova, oštećenja i deformacija zglobova više od 60% bolesnika sa RA ne mogu da obavljaju obične kućne poslove a više od 40% imaju probleme u odnosima sa prijateljima i porodicom. Bolesnici sa RA su 2 puta češće depresivni u odnosu na bolesnike bez artritisa. *Quality of life rheumatoid arthritis scale (QOL-R scale)* je specifični test za RA.

Razvijen je u Engleskoj i Holandiji (6). Brzo i lako se popunjava, adaptiran je za razna jezička područja.

Ima 8 dimenzija merenja QOL (Fizičke mogućnosti, Bol, Odnos sa porodicom i prijateljima, Pomoć porodice i prijatelja, Raspoloženje, Napetost, Artritis i Zdravlje). 30 pitanja su na VAS skali od 10 cm sa odgovorima 0-vrlo loše do 10-odlično (7).

Oko 50% bolesnika sa RA ima problem sa spavanjem i uzimaju 2,7 puta više lekova za uspavljivanje.

*Medical outcomes study sleep scale (MOS – Sleep)*, – upitnik za merenje kvaliteta sna kod bolesnika sa RA.

*Sleep problems index (SPI)* meri različite probleme sa snom (kvalitet i kvantitet sna) sa ocenom od 0-100. Prosečan SPI skor kod opšte populacije je, 29 a kod bolesnika sa RA iznad 40.

#### ***Individualni upitnici***

Dozvoljeno da se izaberu i mere najvažniji delovi ličnog života obolelog. Vrlo retko se upotrebljavaju. Prihvaćeni su kao bolji metod za ispitivanje subjektivnog QoL (8).

- *Patient Generated Index*
- *Disease Repercussion Profile*
- *MACTAR (Mc Master Toronto Arthritis - Patient Preference Disability Questionnaire)*

#### ***Questionnaire)***

Interesantno je istraživanje Heiberga iz 2002. god. na 1024 bolesnika sa RA gde je ispitivao iz kojih oblasti zdravlja bi bolesnici sa RA voleli da imaju poboljšanje i ustanovio je da su to: bol 70%, funkcija šake i prstiju 45%, šetnje/ustajanje 33%, kućne aktivnosti 25%, pokretljivost 24%, funkcija ramena 18,5%, raspoloženje 17%, društvene aktivnosti 13,2%, samozbrinjavanje 12%, radna sposobnost 9% (9)

## **ZAKLJUČAK**

Hronični artritis dovodi do poremećaja u funkcionskom, psihološkom i emocionalnom stanju bolesnika i značajno smanjuje njegov kvalitet života.

Merenje kvaliteta života je važno radi donošenja pravovremene odluke o lečenju, a procenjivanjem stanja bolesnika omogućava se preduzimanje mera za očuvanje oštećenih segmenata kvaliteta života. Preporučuje se primena samo jednog upitnika za kvalitet života. Najčešće se upotrebljava opšti upitnik SF-36, mada on ne daje dobru procenu subjektivnog aspekta kvaliteta života.

**LITERATURA**

1. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, et all. Development and validation of the Mini-osteoporosis Qualitz of life questionnaire (OQLQ) in osteoporotic women with back pain due to vertebral fractures. Osteoporosis quality of life study group. *Osteoporosis Int* 1999;10:207-213
2. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short form healthsurvey (SF-36): 1 conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483
3. Hemingway H, Stafford M, Stansfield S, Shipley M and Marmot M. Is the SF-36 a valid measure of change in population health? Results from the Whitehall II study. *Br Med J* 1997;315:1273-9.
4. *J Rheumatol* 1987; 14: 570-576
5. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 69-73
6. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 878-883
7. Leda Layo Danao, G. Padilla. An English and Spanish Quality of Life Measure for Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Care&Research* 2001;45: 167-173
8. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84, Suppl 2, S3
9. *Arthritis Care Res* 2002; 47: 391-7

---

**S U M M A R Y**

*Institute of Rheumatology - Belgrade*

**ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH  
RHEUMATOID ARTHRITIS**

SLOBODAN BRANKOVIĆ

Quality of life (QoL) is subjective perceptions of physical, material and social well-being. We can measure 3 type of QoL - Generic, Specific and Individualized measures. One of the most widely used tools for measuring patients overall QOL is Medical Outcomes Survey Instrument -Short Form 36 (SF-36) and specific measurement for RA patients is Quality of life rheumatoid arthritis scale (QoL-RA scale). Measuring QoL is essential for various reasons clinical desicions making, outcome research and preserve all aspects QoL predominantly physical functioning. We suggest generic health profiles (SF 36) as a most commonly used measures, despite they do not assess the subjective aspect of QoL well.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, quality of life.

## LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA

NEMANJA DAMJANOV, KATARINA SIMIĆ PAŠALIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Reumatoidni artritis (RA) je hronična, zapaljenska bolest koja najčešće simetrično zahvata veći broj zglobova i može dovesti do teškog oštećenja zglobnih struktura, smanjiti radnu sposobnost i izazvati invaliditet. U lečenju RA se koriste nesteroidni antiinflamatorni lekovi, analgetici, kortikosteroidi (sistemske i lokalne) lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB) i biološki lekovi. Najveća delotvornost je dokazana za LMTB, grupu različitih supstanci imunosupresivnog dejstva, čiji se efekat ispoljava posle 2-3 meseca od početka upotrebe i održava se mesecima i godinama u toku korišćenja. Sve je više dokaza o delotvornosti bioloških lekova kod bolesnika kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti prethodnom primenom LMTB. Biološki lekovi su složeni proteinski molekuli koji ciljano deluju na ćelije i molekule koji pokreću i održavaju zapaljenje u RA. Pokazatelji loše prognoze RA (visoka aktivnost bolesti, visok nivo reaktanata akutne faze zapaljenja, prisustvo reumatoidnog faktora -RF i antitela na citrulisane ciklične peptide - anti CCP At, rane radiološke promene na zglobovnim okrajcima, teže oštećenje funkcije zglobova, genetski pokazatelji) zahtevaju rano započinjanje agresivnijeg lečenja. Rana dijagnoza i pravovremena primena antizapaljenskog i imunomodulatornog lečenja LMTB, a po potrebi biološkim lekovima, u skladu sa potrebama svakog bolesnika ponaosob, predstavljaju savremeni pristup lečenju RA. Potrebno je redovno obrazovanje bolesnika o njegovoj bolesti i mogućnostima samopomoći, često praćenje bolesnika i merenje aktivnosti bolesti, otkrivanje eventualnih neželjenih dejstava lekova, kao i primena sveobuhvatne fizikalne terapije.

**Ključne reči:** Reumatoidni artritis, lečenje reumatoidnog artritisa

Acta rheum Belgrad 2008;38(supl. 2): 40-45

Reumatoidni artritis (RA) je hronična, zapaljenska, sistemska bolest nepoznatog uzroka, koja se najčešće i najuočljivije ispoljava na diartrotičnim zglobovima. Glavna klinička manifestacija je prisustvo poliartikularnog, stalno aktivnog, simetričnog, destruktivnog sinovitisa, uz ređe zahvatanje drugih organa i sistema. Već nakon šest meseci do jedne godine trajanja RA, kod oko 50% obolelih se javljaju radiološki znaci ireverzibilnog oštećenja zglobova i dolazi do značajnog oštećenja funkcije sistema za kretanje.<sup>1</sup> Zato je rano i dovoljno agresivno lečenje jedini pravi pristup da bi se sprečio invaliditet. Sve bolesnike sa sumnjom na upalu zglobova treba uputiti reumatologu radi postavljanja dijagnoze i lečenja. Ako se postavi dijagnoza RA, neophodno je proceniti aktivnost, prognozu bolesti i što pre započeti lečenje, sprovoditi peri-

odične kontrole radi procene stanja bolesnika, efikasnosti lečenja i pravovremenog otkrivanja eventualnih neželjenih dejstava lekova. Lečenje se mora sprovoditi dok je to neophodno (najčešće doživotno).<sup>2</sup>

RA se leči lekovima i drugim sredstvima i postupcima (obuka bolesnika, fizijatrijsko lečenje). Lekovi koji se najčešće koriste su analgetici, nesteroidni antiinflamacijski lekovi (NSAIL), kortikosteroidi (KS), nebiološki lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB) i biološki lekovi. Pokazatelji loše prognoze (rani početak bolesti, veliki broj zahvaćenih zglobova, vangzlobne manifestacije, teže funkcionalno oštećenje, genetski pokazatelji, rane radiografske promene, RF i/ili anti CCP At, visok nivo reaktanata akutne faze) nalažu rano uključivanje lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB).

Lekove iz grupe NSAIL čini više desetina molekula (soli raznih organskih kiselina) koji su podjednako efikasni u smanjenju bola i zapaljenja (deluju smanjujući aktivnost enzima ciklooksiogenaze 1 i 2 - COX 1 i 2), ali se razlikuju po učestalosti neželjenih dejstava (različita podnošljivost). Preporučuje se davanje jednog NSAIL, jer najčešće neželjene pojave u toku njihove upotrebe (dispepsija, erozije, ulceracija i krvavljenja iz digestivnog trakta, oštećenje srca i krvnih sudova, bubrega, jetre, kožne manifestacije) se češće javljaju pri istovremenom davanju dva ili više lekova iz ove grupe. Savetuje se primena najmanje efikasne doze tokom najkraćeg mogućeg vremenskog perioda i zaštita digestivnog sistema inhibitorima protonske pumpe kod osoba sa povećanim rizikom za krvavljenje iz digestivnog sistema. Lekovi izbora iz ove grupe su oni koji više smanjuju COX 2, a ne remete bitno aktivnost COX1, tzv. COX2 selektivni NSAIL.

Lekovi protiv bola (analgetici) su efikasni u smirivanju bola u RA (pre svega paracetamol, do 3 grama dnevno), mogu se koristiti kao dodatak NSAIL i LMTB, uz oprez zbog mogućeg oštećenja jetre.<sup>3</sup>

Kortikosteroidi veoma uspešno smiruju upalu. Njihova upotreba je opravdana u RA na početku lečenja kada je neophodno brzo smiriti zapalenje do postizanja punog dejstva LMTB, a kada NSAIL nedovoljno uspešno smiruju zapalenje i bol ili postoji povećan rizik od neželjenih pojava. KS se moraju postepeno ukidati u cilju izbegavanja naglog pogoršanja bolesti. Nekoliko kontrolisanih ispitivanja je pokazalo da bolesnici sa RA lečeni KS značajno češće imaju povišen krvni pritisak, kataraktu, šećernu bolest, virusne i bakterijske infekcije, krvarenja u digestivnom traktu, osteonekrozu kostiju, hirzutizam i osteoporozu. Neželjena dejstva, čija su učestalost i težina sve veća, štoje ukupna (kumulativna) doza KS veća, su glavni ograničavajući faktor njihove upotrebe uopšte, pa i u RA.<sup>4</sup> Povremeno davanje KS u obliku intraartikularnih injekcija omogućava lečenje artritisa jednog ili nekoliko zglobova uz maksimalno smanjenje sistemskih efekata. Podrazumeva se pridržavanje principa asepse i antisepse, a po-

željna je ultrazvučna kontrola pri plasiranju igle u zglobni prostor. Uz istovremenu aspiraciju novijske tečnosti i mirovanje tokom nekoliko dana, dodatno se poboljšavaju rezultati ovog postupka.<sup>5</sup>

Primenom LMTB u lečenju RA može da se uspori napredovanje radiografski vidljivih oštećenja zglobova, sačuva funkcija zglobova, održi radna sposobnost, popravi kvalitet života, smanje ukupni troškovi lečenja. Najveći broj bolesnika sa RA koristi nebiološke LMTB, a u porastu je primena bioloških lekova.<sup>6</sup> American College of Rheumatology (ACR) je 2008. godine, posle sistematičnog ekspertskeg pregleda nalaza iz medicinske literature zasnovane na dokazima, objedinilo dosadašnje iskustvo i dao preporuke za upotrebu nebioloških LMTB i bioloških LMTB. Preporuke su upućene pre svih reumatologa, jer njihovo razumevanje i upotreba podrazumeva postavljanje tačnih indikacija za lečenje, poznavanje pravilne proce- ne aktivnosti (Disease Activiry Score 28 – DAS 28: niska aktivnost-DAS do 3,2, umerena DAS do 5,1, visoka DAS veći od 5,1). Takođe zah-teva i poznavanje prognostičkih faktora bolesti (prisustvo funkcijskih ograničenja, vanzglobnih manifestacija, RF ili anti CCP pozitivnosti, radiografski vidljivih erozija pri postavljanju dijagnoze RA), sprovođenja bezbedonosnih postupaka (otkrivanje latentne tuberkuloze, drugih virusnih i bakterijskih infekcija, bubrežnih, jetrinih, hematoloških oboljenja koja ograničavaju primenu LMTB), kao i praćenje bolesnika posle započetog lečenja radi procene delotvornosti lečenja i pravovremenog otkrivanja eventualne toksičnosti lekova.<sup>7</sup>

Nebiološki LMTB su različite hemijske strukture, farmakodinamskih i farmakokinetskih osobina, deluju kao imunomodulatorna sredstva, svoje dejstvo ispoljavaju posle 2-3 meseca pri-mene, tokičnost ili nepodnošenje se ispoljavaju kod oko 30% bolesnika posle 1 godine lečenja, njihova primena zahteva redovno praćenje pre svega krvne slike, funkcije jetre i bubrega.<sup>8</sup>

U preporukama ACR 2008., bolesnici su podeljeni u 3 podgrupe i preporuke su date posebno za svaku od 3 podgrupe bolesnika sa različitom dužinom bolesti: prva podgrupa -

do 6 meseci trajanja bolesti - (rani RA), druga podgrupa - od 6-24 meseca trajanja bolesti - (bolest srednjeg trajanja), treća podgrupa - preko 24 meseca - (RA dugog trajanja). Unutar svake od ovih grupa postoje dve podgrupe u odnosu na prisustvo/odsustvo pokazatelja loše prognoze i tri podgrupe formirane prema aktivnosti (DAS 28): bolest niske, umerene, visoke aktivnosti. Među LMTB, metotreksat (MTX-maksimalno 25mg/nedeljno) je lek izbora za lečenje RA. Primena MTX je indikovana u RA bilo kog trajanja, svakog nivoa aktivnosti i bez obzira na prognostičke faktore. Preporuke za primenu leflunomida (LEF-maksimalno 20mg/dnevno) su istovetne, dok se monoterapija sulfasalazinom (SSZ-maksimalno 3gr/dnevno) preporučuje kod RA u odsustvu loših prognostičkih faktora, a u bilo kom trajanju bolesti i bilo kom nivou aktivnosti. Hidroksihlorokvin (HCQ-250mg/dnevno) i minociklin (MIN-400mg/dnevno) su preporučeni kao monoterapija samo u slučajevima RA niske aktivnosti, u ranom RA ili srednje dužine trajanja i bez pokazatelja loše prognoze. Azatioprin, ciklosporin, soli zlata, ciklofosfamid, takrolimus, anakinra nisu ni uključeni u analizu zbog odsustva studija koje bi dale podatke zadovoljavajućeg nivoa po oceni eksperata ACR (neodgovarajuća metodologija, broj ispitanika, neprihvatljiv broj neželjenih događaja).<sup>7</sup>

Kombinacije dva LMTB su preporučene kod bolesnika sa umerenom do visokom aktivnošću bolesti, i to MTX/HCQ kod svih bez obzira na prisustvo/odsustvo loših prognostičkih faktora i dužinu trajanja RA, a SSZ/HCQ kod RA istih karakteristika, ali bez prisustva loših prognostičkih faktora. Kada su u pitanju bolesnici sa RA visoke aktivnosti, srednjeg do dužeg trajanja, bez obzira na prognostičke faktore, preporučuje se lečenje kombinacijom MTX/LEF, a kod onih sa prisutnim faktorima loše prognoze kombinacija izbora je MTX/SSZ. Prema preporukama ACR 2008, kombinacija tri LMTB i to MTX/SSZ/HCQ, se preporučuje za sve RA bolesnike u prisustvu loših prognostičkih faktora, umerene do visoke aktivnosti bolesti prema DAS 28, bez obzira na trajanje bolesti.

Druge trostrukе kombinacije se ne preporučuju.<sup>9</sup> Kombinovana terapija smanjuje radiografske promene za 35% u odnosu na monoterapiju. Pod uslovom da ne povećava toksičnost, od koristi je na samom početku bolesti. Remisija se održava samo kod 2% bolesnika posle tri godine monoterapije, tako da su kombinacije opravdane i u RA koji traje duže od 3 godine.<sup>4</sup>

Kada je u pitanju upotreba bioloških lekova, rani RA (trajanja do 6 meseci) je podeljen u dve grupe, RA trajanja do 3 meseca i trajanja 3-6 meseci. Biološki LMTB pripadaju grupi proteinskih molekula koji smanjuju zapaljenje ciljano delujući na različite molekule ili ćelije koje učestvuju u zapaljenju: alfa faktor nekroze tumora (TNF $\alpha$ ), limfociti B, prateći podsticaj na limfocitima T, neki od interleukina koji upravljaju zapaljenskim reakcijama. U svakodnevnoj praksi najčešće se upotrebljavaju dva leka sa anti TNF $\alpha$  aktivnošću, oba parenteralno- etanercept (50mg/nedeljno) i infliksimab (3mg/kg u odgovarajućim intervalima). Biološki lekovi ove grupe se dodaju nebiološkim LMTB (najčešće MTX) kod RA trajanja dužeg od 3 meseca ukoliko se i pored upotrebe LMTB održava visoka aktivnost bolesti (DAS veći od 5,1). Preporučuju se i u RA trajanja kraćeg od 3 meseca u prisustvu loših prognostičkih faktora (potvrđeno farmakoekonomskim analizama za SAD).<sup>7</sup> U RA srednjeg do dužeg trajanja (više od 6 meseci) se takođe preporučuje upotreba bioloških lekova, u slučaju neodgovarajućeg odgovora na MTX monoterapiju, ili monoterapiju sekvencialno sa više LMTB, u prisustvu faktora loše prognoze, pri čemu se održava umerena aktivnost bolesti, a ako je uporna visoka aktivnost bolesti i bez njihovog prisustva. Od anti TNF $\alpha$  lekova u uporebi je i Adalimumab. Od lekova koji menjaju prateći podsticaj koristi se Abatacept. Oba se preporučuju za rani RA, umerene aktivnosti i sa prisustvom faktora loše prognoze. Veliki je broj dokaza da su biološki lekovi iz ove grupe efikasni u smanjenju aktivnosti bolesti, usporavanju radiografsku progresiju, poboljšanju kvaliteta života bilo kao monoterapija, bilo u kombinaciji sa MTX ili drugim nebiološkim LMTB.<sup>10,11</sup>

Rituksimab je biološki lek-himerizovano monoklonsko antitelo koje deluje smanjujući broj i aktivnost limfocita B. Njegova upotreba se preporučuje kod bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti i prisutnim pokazateljima loše prognoze kod kojih prethodna terapija nebiološkim LMTB i anti TNF $\alpha$  nije dovela do zadovoljavajućeg odgovora ili je došlo do ispoljavanja neželjenih efekata. Primanjue se intravenski 2 infuzije po 1gr rituksimaba u razmaku od 15 dana, uz predmedikaciju KS, antipiretikom i antihistaminikom u cilju prevencije infuzijskih reakcija.<sup>12</sup>

Istovremena primena različitih bioloških lekova se za sada ne preporučuje jer ne postoje dokazi o njenoj opravdanosti.<sup>7</sup>

Kontraindikacije i mere predostrožnosti za primenu nebioloških i bioloških LMTB su takođe predmet preporuka ACR 2008, izvedene iz sistematičnog pregleda medicinske literature sa visokim nivoom dokaza. Aktivne virusne i bakterijske infekcije, tuberkuloza, teže gljivične infekcije i herpes zoster su kontraindikacije za započinjanje ili nastavak lečenja MTX, LEF kao i biološkom terapijom. Isto se odnosi na akutni hepatitis B i C koji su kontraindikacija za započinjanje lečenja MTX, SSZ, LEF, MIN, biološkim lekovima. Kod hroničnih formi hepatitisa B i C se odluka donosi u odnosu na hepatološku procenu po Child-Pugh skoring sistemu. Povišene vrednosti jetrinih enzima preko 2x iznad gornje granice su ograničenje za započinjanje ili nastavak MTX, SSZ, LEF, bez obzira na etiologiju, kao i broj leukocita ispod  $3 \times 10^9 / l$ , a broj trombocita ispod  $50 \times 10^9 / l$ . U prisustvu podataka o mijelo ili limfoproliferativnoj bolesti unazad 5 godina, ne preporučuje se lečenje MTX, LEF, kao i anti TNF $\alpha$ . U pogledu prisustva drugih malignih bolesti kod RA bolesnika nije doneta nikakva posebna preporuka.<sup>13</sup> Što se tiče ograničenja vezanih za bolesti srce i bubrega, ne preporučuju se lečenje MTX, SSZ, LEF, a ni anti TNF $\alpha$  kod bolesnika NYHA klase III/IV, kao ni kod osoba sa smanjenom jačinom glomerulske filtracije (klirens kreatinina ispod 30ml/min). MTX, LEF, SSZ, kao ni an-

ti TNF $\alpha$  se ne preporučuju ni kod bolesnika sa demijelinizirajućim neurološkim poremećajima, kao ni kod trudnica i dojilja. Isključenje bioloških lekova se preporučuje najmanje 1 nedelju pred veće hirurške intervencije, dok za manje intervencije (npr. operaciju katarakte) nije doneta preporuka. Rutinski laboratorijski testovi kao što su kompletan krvna slika, jetrini enzimi, kreatinin u serumu i standardni urin su neophodni pre započinjanja lečenja biološkim i nebiološkim LMTB, a u kasnijem periodu na svake 2-4 nedelje tokom prvih 3 meseca, a zatim na 8-12 nedelja. Kompletan oftalmološki pregled se savetuje kod započinjanja primene HCQ, a potom jednom godišnje, odnosno za 5 godina, kod osoba ispod 60 godina i kod kojih je pregled pokazao potpuno uredan nalaz na svim segmentima oka.<sup>8</sup>

Vakcinacija protiv gripa se preporučuje svake godine kod osoba koje primaju nebiološke LMTB, kao i biološke lekove, uz obavezno izbegavanje primene živih vakcina kod upotrebe bioloških LMTB. Traganje za latentnom tuberkulozom je obavezno pre započinjanja lečenja biloškim agensima iz grupe anti TNF $\alpha$ , pri čemu se pozitivnim PPD testom smatra induracija veća od 5mm. Generalno, bolesnici koji imaju induraciju veću od 5mm bi trebalo da započnu preventivnu devetomesecnu terapiju izoniazidom, uz odlaganje biološke terapije za oko 1 mesec od trenutka kada je započeta preventivna terapija tuberkuloze. Nisu donete definitivne preporuke za lečenje RA u prisustvu HIV infekcije.<sup>7</sup>

Fizikalna terapija zauzima značajno mesto u kompleksnom lečenju bolesnika sa RA, takođe traje doživotno, sa ciljem da smanji bol, održi i poveća obim pokreta zglobova, očuva mišićnu snagu, spreči deformacije, obuci bolesnika da pravilno i bez nepotrebnog opterećenja upotrebljava zglove, kao i da mu omogući normalne dnevne aktivnosti.<sup>14</sup>

Treba naglasiti da se sve preporuke primenjuju u skladu potrebama svakog bolesnika sa RA posebno, uz kritički pristup, dopunjavanje i izmene u skladu sa novim podacima iz medicinske literature zasnovane na dokazima.

## LITERATURA

1. Vujsasinović-Stupar N. Reumatoidni artritis. U: Reumatologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000: 282-322.
2. Pincus T. Early arthritis. Introduction. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(Suppl 31)
3. Wienecke T. Goetzsche PC. The Cochrane Library, John Willey& Sons. Chichester. UK, 2005.
4. Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid arthritis. Clin Evid 2003; 10:1454-76.
5. Weitoff T. Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intraarticular corticosteroids. Ann Rheum Dis 2000;59: 233-5.
6. Gibofsky A, Palmer WR, Goldman JA, Lautzanheiser RL, Markenson JA, Weaver A, et al. Real world utilization of DMARDs and biologics in rheumatoid arthritis: the RADIUS (Rheumatoid Arthritis Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Intervention and Utilization Study) study. Curr Med Res Opin 2006; 22:169-83.
7. Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologics and Biologics Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism 2008; 59(6):762-784.
8. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2001;7: S12-6.
9. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and sulfasalazine, or combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Arthritis Rheum 2002;46:1164-70.
10. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Gausens PP, Kvien TK, et al. for the Etanercept European Investigators Network (The Etanercept Study 309 Investigators). Etanercept and sulphasalazine, alone and combined in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis 2006; 65:1357-62.
11. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, et al. For the ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subgroup analysis of data from the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy study. Arthritis Rheum 2005;52:1020-30.
12. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipovitz Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572-81.
13. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti TNF antibody in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta analysis of rare harmful effects in randomised controlled trials. JAMA 2006;295:2272-85.
14. Branković S. Fizikalna terapija i rehabilitacija reumatskih bolesnika. U: Reumatologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000. 675-96.

*S U M M A R Y*

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

**TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

NEMANJA DAMJANOV, KATARINA SIMIĆ PAŠALIĆ

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, infamatory disease, the most evident on periferal joints, leading to irreversible joint damage, very early in its natural course. The complex treatment of RA includes nonsteroidal antiinflamatory drugs, systemic and intraarticular corticosteroid therapy, analgetics, disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and Biologic agents. There is a great number of evidence that DMARDs are the most effective treatment, that can stop both autoinflamatory proceses in RA and joint destruction. DMARDs are heterogenous group of immunosuppresive agents with effects beeing evident after 2-3 months of treatment. Biologic agents are widely used nowadays in RA patients with previous unsuccesfull DMARD treatment. In the presence of poor prognostic factors (high disease activity, elevated acute phase reactants, RF and Anti CCP Ab positivity, early radiographic changes, functional incapacity, genetic findings), early and aggresive treatment in RA is obligatory. Early diagnosis, evaluation of disease prognosis, prompt, adequate and individual medicamentous and physical therapy mark contemporary therapeutic approach of RA, in addition to regular monitoring.

**Key words:** *Rheumatoid Arthritis, treatment of Rheumatoid Arthritis*

## REGISTRI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Značaj nacionalnog registra za reumatoidni arthritis (NARRAS)

ROKSANDA STOJANOVIĆ

**KRATAK SADRŽAJ:** Registri bolesnika sa reumatoidnim artritisom imaju neposredne i udaljene ciljeve. Neposredni ciljevi se postižu analizom podataka dobijenih tokom registrovanja bolesnika, i kasnjim praćenjem karakteristika bolesti - težine i aktivnosti reumatoidnog artritisa, radiografske progresije, načina lečenja, i neželenih dejstava lekova. Udaljeni ciljevi su saznanja o postizanju remisije svakog pojedinačnog bolesnika, odabir najpovoljnije terapije u odnosu na korist i cenu lečenje, kao i sagledavanje troškova lečenja. U mnogim evropskim zemljama u poslednje dve decenije formirani su registri bolesnika sa početnim reumatoidnim artritisom, prvenstveno za potrebe izučavanja etiopatogeneze toka i ishoda bolesti kao i zbog formiranja grupa bolesnika radi primene novih metoda lečenja biološkom terapijom. U Srbiji je formiran NARRAS, Nacionalni registar bolesnika sa reumatoidnim artritisom koji treba da obuhvati bolesnika iz čitave Srbije. Za uspešno registrovanje bolesnika sa reumatoidnim rtritisom, neophodna je svesrdna saradnja svih reumatologa u Srbiji, uz dobru organizaciju, sposobljene kadrove, ali i uz finansijska sredstva za obavljanje ovog kako za bolesnike i lekare, tako i za medicinsku službu i društvo u celini korisnog posla.

**Ključne reči:** reumatoidni artritis, registri bolesnika, Srbija, NARRAS

*Acta rheum Belgrad 2008; 38(suppl. 2): 46-53*

Definicija registra uopšteno podrazumeva pišane podatke o podacima koji imaju određeni značaj. Država formira registre rođenih, venčanih, umrlih (u matičnim službama), koji su od značaja za demografska planiranja. U medicinskoj terminologiji registri se odnose na podatke o osobama obolelim od određenih bolesti. Podaci sadrže demografske karakteristike, kao i podatke koji se odnosi na odlike ispitivane bolesti. Registri bolesnika sa pojedinim oboljenjima imaju dve osnovne namene: sticanje saznanja o različitim aspektima tih oboljenja i na osnovu tih saznanja planiranje aktivnosti za sveobuhvatno lečenje bolesnika.

Veliki značaj za medicinska istraživanja imaju registri koji se koriste u epidemiološkim istraživanjima u najširem smislu reči. U kontekstu epidemiologije registri su kontinuirani, stalno obnavljani zapisi koji se stvaraju za određene potrebe koji uključuju osobe sa odgovarajućim simptomima, zdravstvenim stanjem, poremećajem ili obolje-

njem ili drugim događanjem u definisanoj populaciji. O detaljima svake od ovih odrednica iž definicije upućujemo na odgovarajuću literaturu (1).

Na osnovu podataka koji se sakupe na nacionalnom nivou o pojedinim bolestima moguće je obavljati određena istraživanja, kako samih karakteristika oboljenja (na primer etiopatogenetske faktore od značaja za datu bolest, uticaje spoljašnjih činilaca na pojavu bolesti, incidenciju i prevalenciju bolesti), kao i podatke od značaja za zdravstvenu službu u vezi sa ispitivanim oboljenjem. Na osnovu podataka koji se sakupljaju u registru moguće je analizom podataka donositi zaključke o potrebnim finansijskim sredstvima za kontrolu oboljenja na različitim nivoima: primarnom (prevencija), sekundarnom (lečenje) i tercijarnom (rehabilitacija). Podaci iz registara mogu se koristiti za planiranje potrebnih specijalizovanih kadrova, kako visokih, takođe i viših i srednjih, kao i za planiranje i organizaciju zdravstvene službe.

Reumatoidni artritis, koji je hronična bolest sa zahvatanjem prvenstveno lokomotornog aparata i dovođenjem individue u stanje funkcijске nesposobnosti, ima vrlo veliki značaj u medicinskom, ali i ekonomskom smislu. Utiče na pojedinca, porodicu, kao i društvo u celini, pa iako je nje-govo pojavljivanje, odnosno ukupna prevalencija oboljenja niska (u našoj populaciji maksimalno do 0,4%) (2,3,4,5), posledice su ozbiljne i teške. Sredstva koja su potrebna za lečenje ovih bolesnika obuhvataju ne samo neposredna, za lekove, hirurški tretman i rehabilitaciju, već i posredna zbog nadoknade odsustva sa rada, invalidnine, prevremenih penzija i drugog.

Koncepcija ranog, agresivnog lečenja početnih oblika reumatoidnog artritisa pored uvođena velikog broja bolesnika u stabilnu remisiju bolesti i poboljšanje njihovog kvaliteta života i ekonomski je opravdana jer smanjuje ukupne troškove lečenja. Za primenu ovakve koncepcije lečenja neophodno je izdvojiti bolesnike sa početnim RA.

Poslednjih decenija posebno u evropskim zemljama formiran je veći broj registara bolesnika sa reumatoidnim artritisom, posebno sa početnim oblicima bolesti. U skandinavskim zemljama ovi registri obuhvataju sve bolesnike u pojedinim regionima ili na nivo čitave zemlje, dok se u pojedinim zemljama Zapadne Evrope ovi registri odnose na pojedine regije.

Regionalni registri su vrlo informativni jer su od neposredne koristi pre svega reumatolozima koji rade na toj teritoriji. Omogućava im da planiraju prvenstveno svoj rad, broj postelja u regionalnoj bolnici, rehabilitaciju ovih bolesnika u ambulantnim i stacionarnim uslovima, odn. u rehabilitacionim ustanovama.

U našoj zemlji, prema dostupnim podacima nema sistematskih podataka o bolesnicima sa RA, osim na teritoriji Zlatiborskog okruga gde je pre više od 20 godina formiran registar, sa osnovnim demografskim podacima, i podacima o karakteristika bolesti uz dodatnu dokumentaciju za hospitalizovane bolesnike koji je godinama

dopunjavan (3). U poslednje dve godine formiran je registar bolesnika u opštini Mladenovac (jedna od prigradskih opština Beograda) sa detaljnim podacima o bolesnicima (demografski podaci, radni status, funkcijsko stanje, karatketske bolesti i primenjena terapija)(6).

Ciljevi koji se postižu registrom bolesnika su neposredni i udaljeni. Neposredni ciljevi se odnose na karakteristike reumatoidnog artritisa - na težinu i aktivnost bolesti, radiografsku progresiju bolesti, zatim na način lečenja, kao i na neželjena dejstva lekova. Udaljeni ciljevi su saznanja o postizanju remisije svakog pojedinačnog bolesnika, odabir najpovoljnije terapije u odnosu na korist i cenu lečenje, kao i sagledavanje troškova lečenja (7,8).

Bolnički registri omogućavaju neke od ovih ciljeva, posebno u odnosu na kliničke odlike bolesti i karakteristike primenjene terapije, a načito na mogućnost sistematskog praćenja neželjenih delovanja lekova. Udaljeni ciljevi se takođe mogu dostići, ali se ne mogu izvlačiti zaključci koji bi važili za zdravstvenu službu u celini, odnosno za fondove zdravstvenog osiguranja.

Formiranje registra koji bi obuhvatio sve bolesnike sa reumatoidnim artritisom na teritoriji Srbije za sada je neostvariv cilj, jer je za njegovu realizaciju potreban posebno obučen kadar, odn. služba koja bi to radila, a u osnovi svega su finansijska sredstva koja bi morala da se planski izdvoje za ovu svrhu. Samo mali broj zemalja sa mnogo boljom ekonomskom situacijom, dugogodišnjim iskustvom u reumatološkoj epidemiologiji i velikim brojem angažovanih kadrova, kao što su skandinavske zemlje, mogli su da formiraju sveobuhvatne nacionalne registre bolesnika sa reumatoidnim artritism. U drugim, takođe razvijenim zemljama, zbog mnogobrojnih poteškoća u obuhvatanju svih bolesnika sa RA registrovanje je usmerno na početne oblike RA. Teškoće koje utiču na kompletno okupljanje svih bolesnika sa RA, i pored razvijene medicinske službe i dovoljnog broja reumatologa leži u suštini zdravstvenog

osiguranja (privatno ili kombinovano privatno i državno zdravstveno osiguranje) kao i teškoća koje se javljaju na nivou lekara. Prema navodima austrijskih autora, što su iskustva i u drugim sredinama, pa i u našoj, lekari nemaju vremena tokom rutinskog rada za popunjavanje komplikovanih upitnika, nezainteresovani su da volonterski unose podatke, ne žele da budu kontrolisani u postavljanju dijagnoze (9). Takođe, i bolesnici su nemotivisani da popunjavaju upitnike o funkcijском stanju (HAQ i sl.) i da o sebi daju druge podatke. Veliki broj bolesnika u ruralnom području, ne javljaju se ili se kasno javljaju na pregled, što je naročito značajno za dijagnozu početnog RA. Posebno postoji nedovoljna zainteresovanost medija i drugih javnih službi za probleme reumatologije. Problem je i što reumatolozi kako to primećuju austrijski autori "zaborave" da unesu podatke.

Navodimo primere registara bolesnika sa reumatoidnim artritisom u pojedinim evropskim zemljama i njihove specifičnosti.

U Austriji je 1995. godine započeto unošenje podataka o bolesnicima sa početnim artritisom (ne samo RA) u 30 specijalističkih odeljenja, u 9 federalnih država i u dva referentna reumatološka centra (9). Formiran je *primarni* upitnik za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (sa 8 odrednica) na osnovu koga su oni izdvojili osobe sa mogućim zapaljenskim reumatiskim oboljenjem - ako ispunjavaju 2 klinička i 1 laboratorijski kriterijum (trajanje manje od 12 nedelja). Klinički kriterijumi: 1. odsustvo traume, 2. otok najmanje jednog zglobova, 3. bol u najmanje jednom zgobu, 4. jutarnja ukočenost više od 60 minuta. Laboratorijski kriterijumi: 1. RF pozitivan, 2. SE veća od 20, 3. CRP veći od 5mg/L, 4. leukocitoza (broj leukocita veći od 10000/mm<sup>3</sup>). Osoba sa ovim kriterijumima je upućivana u specijalistički reumatološki centar gde je popunjavan *opširani* upitnik, bolesnici su pregledani i ako su ispunjavali uslove unošeni u registar. Podaci su inovirani svaka 3 meseča, bolesnici su popunjavali austrijsku verziju HAQ pri svakoj viziti, radiografski snimci šaka i stopala rađeni su jednom godišnje. Čitanje snimaka je obavljanu u jednom od dva glavna

centra primenom Larsenove metode. Laboratorijska ispitivanja su obavljana u regionalnim ili referentnim centrima. Rezultati dobijeni iz ovog registra objavljeni su u više članaka i na različitim skupovima reumatologa.

U Oslu je rad na formiranju registra ORAR (Oslo RA register) započet 1992. godine, dok je sam registar startovao 1.januara 1994. godine (10) Za uključenje u registar postojali su jednostavni kriterijumi: da bolesnik ima postavljenu dijagnozu RA (4 od 7 ARA kriterijuma za klasifikaciju) i da je stanovnik Oslo. Bolesnici su dolazili u dve bolnice, a podaci su uzimani iz bolničkih kartona. U registar se unose novi bolesnici jednom godišnje. Da bi se ispitala sigurnost upitnika, odnosno da bi se proverilo koliko osoba koje imaju RA nisu uključene u upitnik, obavljena je provera upitnika. Obavljeno je populaciono ispitivanje primenom upitnika na 4 strane koji je poslat na 10000 adresa. Odgovorilo je oko 58,8% ispitanih. Od njih je 158 izjavilo da ima RA na osnovu dijagnoze lekara ili po svom mišljenju. Pregledom je kod 35 od njih utvrđen RA, a samo 5 nije bilo uneto u registar. Na osnovu ovih podataka pretpostavka je da je popunjeno 85%.

EURIDISS studija (European Research on Incapacitating Disease and Social Support) kao deo multicentrične evropske studije, u Nansiju i Groningenu obuhvatila je 238 bolesnik sa RA (ARA 1987.) sa trajanjem manjim od 4 godine (11). U dugotrajnoj opservacionoj studiji ispitivane su karakteristike bolesnika sa RA. Određena je prevalencija (0,4-0,5%), godišnja incidencija, prosečna incidencija (25/100000) u grupi bolesnika od 20-70 godina. Uočen je porast incidencije sa godinama, sa platoom oko 60 godina. Ovo ispitivanje je pokazalo da se kod oko polovine bolesnika očekuje pojava RA posle 60. godine. Ispitan je tok i ishod bolesti i značaj klasifikacionih kriterijuma u početnom RA. Podaci ove studije ne potvrđuju ranije podatke da je s trajanjem bolesti veće oštećenje jer je promenjen način lečenja od 90-tih godina prošlog veka, sa agresivnjom terapijom u početnim oblicima RA.

U Nemačkoj su 1980-tih godina oformljeni registri za početni RA u Hanoveru, (Raspe, Mau) i za početne sinovitise u Diseldorfu (Zeidler i sar.) 1990-tih su ustanovljeni regionalni kola- borativni centri za nacionalnu banku podataka o reumatskim oboljenjima uključujući početni RA (12). Iz fonda Ministarstva za nauku (Ministry of Research) formirana je 1999. Nemačka reumatološka kompetentna mreža koja je uje- dinila različite istraživačke grupe i povezala bazična istraživanja, klinička istraživanja i istraživanja ishoda bolesti, sa osnovnim zadatkom da se poboljša kvalitet istraživanja u horizontalnom i vertikalnom smeru. Obuhvaćene su grupe bolesnika sa početnim RA koji traje manje od 2 godine, spondilortropatijama (SpA) uključujući i nediferencirane oblike, kao i juvenilne SpA u trajanju do 3 godine.

Od 1993 do 1998. godine osnovana su 24 regionalna centra za artritise koji su formirali posebne baze podataka kao pomoćne servise za istraživanja u reumatologiji. Unošeni su podaci o svim bolesnicima koji su se prvi put javili sa inflamacijskim reumatskim oboljenjem (u nekim centrima su unošeni i podaci za osteoartrose i ekstraartikulni reumatizam, ukoliko su bili od interesa za te centre). Reumatolozi su podatke unosili jednom godišnje u upitnik sa demografskim podacima, sa podacima o bolesti, prime- njoj terapiji, o hirurškim intervencijama. Kli- nički deo *na jednoj strani* popunjavao je lekar. Bolesnici su popunjavali *na jednom listu* podat- ke o dosadašnjem lečenju u bolnici i ambulantno ili na rehabilitaciji. Takođe su odgovarali na pitanja o socijalnoj pomoći, stepenu potrebne pomoći, danima bolovanja i odsustvu sa posla i davali su ocene o bolovima i opštoj funkciji. Podaci iz registra koriste se za ispitivanje pato- geneze, dijagnoze, terapije RA, kao i za dalje praćenje toka bolesti. Takođ, podaci služe za ispitivanje stepena anatomske progresije, po- vezanosti radiografske progresije i oštećenja hrskavice, titra autoantitela prema proteinima matriksa i dr.

U registar bolesnika sa artritisom u Norfolku u Engleskoj, lekari opšte prakse su upisivali

sve odrasle (više od 16 godina) bolesnike, ko- jima su videli otok najmanje dva zglobova koji je trajao najmanje 4 nedelje u periodu od 1 ja- nuara 1989. do 1.januara 1990. u okrugu Nor- folk (13). Kasnije su, kod kuće ove bolesnike obilazili edukovane medicinske sestre i radni terapeuti, uzimali im istoriju bolesti, ispitivali osetljive i otečene zglobove i deformacije, uzi- mali krv za RF i DNA, i na reproducibilan na- čin unosili podatke. Posle godinu, 2, 3 i 5 (4. godine bio je telefonski kontakt) obilazile su ih iste osobe Bolesnici su popunjavali HAQ, a posle 5 godina SF36. Oni koji su imali kriterijume za RA (ARA 1987.) praćeni su detaljno sa radiografskim snimcima posle jedne odnosno dve godine. Ponovo su pregledani posle 7 i 10 godina trajanja bolesti.

Zahvaljujući ovom registru obavljeni su mno- gobrojna istraživanja: klasifikacioni kriterijumi za RA, uticaji različitih faktora sredine na po- javu RA (godišnje doba, mesto), uticaj infekci- ja i imunizacija, stila života (ishrana, gojaznost, pušenje), hormonski faktori (kontracepcija, gu- bitak ploda, trudnoće), uloga medicinskih fak- tora - prethodne transfuzije, genetski faktori HLA DR B1\*04 DRB1\*01 i dr. Podaci su od koristi za ispitivanje ishoda bolesti (remisija, invalidnost, radna nesposobnost, radiološki is- hod, mortalitet), načina lečenje, kao i ukupnih troškova za lečenje RA i drugih poliartritisa.

U Francuskoj je 1993. godine preduzeto op- sežno ispitivanje za utvrđivanje prognostičkih faktora za nastanak destrukcije zglobova i in- validnosti kod bolesnika sa početnim RA, kao i faktori od značaja za remisiju bolesti (14). Le- kari primarne zdravstvene zaštite su prijavljiva- li osobe koje ispunjavaju ARA 1987. kriteriju- me za klasifikaciju RA, sa trajanjem manje od 1 godine, da nisu lečeni lekovima koji menjaju tok RA i prihvatali su da budu praćeni tokom deset godina. Rezultati su sakupljeni u 4 centra u Francuskoj. Isti istraživač je pratio bolesni- ka posle 6 meseci i zatim jednom godišnje, to- kom 5 godina. Rezultati istraživanja, na osnovu ovog registra, primenom logističke regresione analize pokazala su da su početne nezavisne

variabile od uticaja na remisiju nizak početni DAS skor, trajanje jutarnje ukočenosti i totalni radiografski skor.

ESPOIR kohortna studija (Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récente) početa je krajem 2002. godine. Uključeni su bolesnici uzrasta od 18-70 godina, koji imaju dijagnozu RA ili verovatnog RA, nediferencirani artritis, koji će se najverovatnije razviti u RA, artritis najmanje 2 zgloba, najmanjeg trajanja 6 nedelja u proteklih 6 meseci, koji nisu dobijali LMB, ili KS dve nedelje pre uključenja ili intraartikulne injekcije 4 nedelje pre uključenja u ispitivanje.

Bolesnici se skupljaju u 14 univerzitetskih centara, prate se svakih 6 meseci u prve 2 godine, a zatim jednom godišnje u svakom centru. Ako nemaju dijagnozu RA isključuju se iz daljeg istraživanja. Jedan centar je zadužen za koordinaciju, uz postojanje i sledećih institucija: nadzorni odbor, naučni odbor, centar za biološku kordinaciju, centar za rendgenološku kordinaciju, fondovi za finansiranje istraživanja (bezuslovna sredstva pojedinih kompanija kao što su MSD, Abbott, Amgen, INSERM-za biološka ispitivanja).

Postavljeni su primarni ciljevi istraživanja: formiranje kohorte bolesnika za početnim artritism (trajanje manje od 6 meseci) u Francuskoj kao baza za dalja istraživanja.

A) Dijagnostički ciljevi-ustanoviti koji od mnogih kliničkih, bioloških, radioloških i imunogenetskih parametara omogućavaju što je ranije moguću dijagnostičku klasifikaciju za ciljanu ranu terapiju.

B) Prognostički - da se što pre izdvoje bolesnici sa rizikom za teški oblik bolesti na osnovu kliničkih, radiografskih, bioloških, genetskih i socijalnih faktora.

C) Medikoekonomski - utvrđivanje troškova i njihovo determinisanje u različitim stadijumima bolesti.

D) Patogenetski - čuvanje seruma, DNA, RNA i sinovijske tečnosti za različita istraživanja patogeneze RA (transkriptom i drugi genomski aspekti).

Sekundarni ciljevi istraživanja su: a) praćenje neželjenih dejstava lekova, b) iz baze podataka olakšati pristup za primenu novih projekata, c) formirati edukativne programe za lekare PZZ sa fokusiranjem na početne artritise i primenu propisanih preporuka

Tokom 2007. godine na inicijativu Udruženja reumatologa Srbije započeto je formiranje registra bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Uz veliku podršku firme Roche, kako je to i u drugim, mnogo razvijenijim zemljama uobičajeno, da za ovakve aktivnosti udruženja reumatologa imaju podršku farmaceutskih firmi, napravljen je kompjuterski program za unos podataka u registar (14). Početni nacrt registra prezentovan je grupi iskusnih reumatologa koji su dali kritičke primedbe i predložili odgovarajuće izmene kao i dalje korake u implementaciji registra. Nakon probnog unosa podataka i dodatnih korekcija održan je drugi sastanak na kome je obavljena obuka reumatologa o unosu podataka u registar.

Osnovni ciljevi registra koji je dobio naziv Nacionalni registar za reumatoidni artritis Srbije (NARRAS) su da se obuhvate bolesnici sa reumatoidnom artritisom iz čitave Srbije, da osobe kojima je postavljena dijagnoza ove bolesti budu prijavljene i upisane i da se sakupljanjem odgovarajućih podataka formira baza za dalja istraživanja reumatoidnog artritisa. Ovaj registar može da bude dobra osnova za klinička ispitivanja, posebno za formiranje grupa bolesnika kod kojih je moguće primeniti određene terapijske protokole. Kako je u ekspanziji biološka terapija, a u registar se unose svi bolesnici sa RA, moguće je iz registra izdvojiti bolesnike koji su do sada već primili više lekova koja menjaju tok bolesti, a prema propozicijama Fonda za zdravstveno osiguranje, kandidati su za primenu biološke terapije.

Registrar je zamišljen tako da podatke o bolesnicima popunjava lekar (reumatolog) koji leči bolesnika sa RA. Sam registrar je sastavljen iz više strana sa kopijama (u obliku tanje knjige) sa označavanjem odgovarajućih kućica ili podvlačenjem određenih kategorija. Na pojedinim mestima se unose brojčani ili drugi podaci. U rutinskom radu reumatologa popunjavanje upitnika oduzima značajno vreme, što je jedna od njegovih mana. Ukoliko se radi o bolesniku koji je hospitalizovan skraćuje se vreme unošenja podataka i podaci su pouzdaniji jer se koriste istorije bolesti. Kopije podataka šalju se u jedan centar (Institut za reumatologiju) u kome se vrši elektronsko unošenje podataka u odgovarajuću bazu podataka (za šta su neophodni obučeni kadrovi).

Pristup bazi podataka je limitiran i samo za to ovlašćene osobe mogu da pristupe podacima. Kako se podaci sakupljaju iz više referentnih ustanova i regionalnih centara, svaka ustanova ima autonomiju korišćenja podataka za bolesnike koje oni prate i leče. Podaci se unose jednom u 3 meseca, kao i kada se vrši izmena terapije ili se javi novi momenti od značaja za bolesnika (npr. operacija zglobova, teže konkomitantno oboljenje, promena radnog statusa zbog bolesti i dr.). Sa povećanjem broja bolesnika koji su uvedeni u registar, obavljaju se periodične analize unetih podataka (15).

NARRAS je baza za izučavanje reumatoide artritisa u našoj populaciji, a posebno je od koristi za primenu savremenih lekova. Kod velikog broja bolesnika sa trajanjem RA više od 5 godina, mnogi su već dobijali različite LMB, a veliki broj njih nije odgovarajuće reagovao, odnosno nije postignuta remisija bolesti. Zato su oni kandidati za primenu bioloških lekova. Ova baza je od značaja za praćenje efekta biološke terapije, kao i za evidentiranje eventualnih njenih neželjenih dejstava.

Pre dve godine kada je počela primena bioloških lekova u terapiji juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) napravljen je registar dece koja dobijaju ovu terapiju (16). U formiranju regi-

stra se pošlo od indikacija za primenu bioloških lekova, a zatim su u registar unošeni podaci dece koja su imala indikacije za ove lekove. Broj ove dece je reativno mali, a i mali je broj pedijatrijskih reumatologa, kao i adultnih reumatologa koji leče decu sa JIA, tako da je mogućnost sakupljanja podataka jednostavnija u odnosu na odrasle sa RA. Ipak i ovde ima poteškoća, poslov od edukacije pedijatara u dijagnostici JIA, preko procene aktivnosti bolesti, do primene savremenih stavova u terapiji.

Dosadašnjim aktivnostima u formiranju baze podataka o bolesnicima sa RA stečena su prva iskustva koja treba iskoristiti i za registrovanje bolesnika sa drugim zapaljenskim reumatskim bolestima, prvenstveno spondiloartropatijama i sistemskim bolestima vezivnog tkiva.

Za formiranje kompletног registra sa obolelima od RA, u cilju stvaranja stvarnog nacionalnog registra bolesnika treba obezbediti prvenstveno sredstva i kadrove koji će izvesti ovako obiman posao, koristeći se iskustvima iz drugih zemalja, kako je to već ranije navedeno.

1. Kontinuiranom medicinskom edukacijom obuhvatiti lekare primarne zdravstvene zaštite i edukovati ih za prepoznavanje početnih oblika inflamatornih poliartropatija, korišćenjem naše literature i preporukama svetski priznatih stručnjaka (17,18).
2. Formirati kratak upitnik koji će lekari na primarnom nivou popunjavati i bolesnike sa sumnjom na početni arthritis slati na pregled reumatologu (korisna iskustva iz rada austrijskih reumatologa (9)).
3. U regionalnom centru formirati spiskove bolesnika sa RA na osnovu postojeće ambulantne i bolničke dokumentacije, a zatim ove bolesnike pozivati na kontrolne preglede i unositi ih u NARRAS.
4. Iz regionalnih centara dokumentaciju dostavljati u referentni centar u kome će se vršiti dalje unošenje podataka i njihova analiza.

U toku formiranja registra postavlja se više pitanja koja su u domenu etike i prava i koja su ili treba da budu tako i regulisana. Neka pitanja i dileme od opšteg interesa su sledeće: Da li je potreban pristanak bolesnika za unošenje podataka? Kako je regulisana zaštita podataka i kako je zagarantovana njihova tajnost? Kako je organizovana dostupnost podataka za izučavanja? Ko ima pravo na korišćenje podataka? Da li postoji nadzorni odbor ili drugo telo koje odlučuje o dostupnosti podataka?. Ova

i mnoga druga pitanja zaslužuju odgovore koje zbog njihovog obima, kao i dodatne materije koja podrazumeva ne samo medicinska znanja, ne možemo dati ovom prilikom.

U zaključku treba još jednom istaći potrebu angažovanja svih reumatologa u Srbiji da se ovaj započeti posao u registrovanju bolesnika sa RA nastavi i proširi u interesu naših bolesnika i u cilju proširenja naših saznanja o reumatoidnom artritisu.

## LITERATURA

1. The use of registers in the epidemiologic study of rheumatic diseases including planning, Report of a WHO working group, Sweden 25-27 November 1985, Scand J Rheumatol 1985, suppl. 71
2. Stojanović R, Vlajinac H, Palić-Obradović D, Janošević S, Adanja B, Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade Yugoslavia, Br J Rheumatol 1998; 37, 729-732.
3. Jovičević R, Lutovac S, Nerić V, Ristanović V, Stojanović R. Prevalencija reumatoidnog artritisa u Zlatiborskom okrugu , Acta rheum Belgrad 1998; 28: 2, 92-100.
4. Glogovac B, Stojanović R: Prevalencija reumatoidnog artritisa u Dobanovcima prema zdravstvenoj dokumentaciji (registar bolesnika) XIII Kngrs reumatologa Jugoslavije, 2002, Beograd, Acta rheu Belgrad 2002; 32: suppl.1S-1
5. Radosavljević N, Stojanović R: Prevalence of rheumatoid arthritis according to verified primary care medical record data in municipal Mladenovac-Serbia, EULAR congress Paris 2008.
6. Radosavljević N. Prevalencija zapaljenskih reumatskih oboljenja na teritoriji opštine Mladenovac; formiranje registra bolesnika. Rad uže specijalizacije, Medicinski fakultet, Beograd, 2008.
7. Brown B, De Vita S, Giulianini G, Aristides M, Kielhorn A: Pharmacoeconomic model using microstimulation to assess impacto f providing rituximab for treatment of reumatoid arthritis: the Italian perspective, Annual European Congress of Rheumatology, Barcelona 2007. Ann Rheum Dis 2006; 65 (suppl.11): THU0533.
8. Lewis G, Porter D, Brown B, Diamantopoulos A, Kielhorn A: Economic consequences of providing rituximab as a new therapeutic option for rheumatoid arthritis in UK, Annual European Congress of Rheumatology, Barcelona 2007. Ann Rheum Dis 2006; 65 (suppl.11): THU0552
9. Machold KP, Nell VPK, Stamm TA, Eberl G, Steiner G, Smolen JS: The Austrian Early Arthritis Registry Cli Exp Rheumatol 2003; 21 (Suppl.31): S113-S117
10. Kvien TK, Uhlig T: The Oslo experience with arthritis registries. Clin Exp Rheumatol 2003; 21 (Suppl.31): S118-S122.
11. Uhling T, Smedstar LM, Vaglum P, Moum T, Gerard N, Kvien TK: The cours of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 Sears of follow-up. Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 32-41.
12. Zeidler H, Merkesdal S, Hülsemann JL: Early arthritis and rheumatoid arthritis in Germany. Cli Exp Rheumatol 2003; 21 (Suppl.31): S106-S112.
13. Symmons DPM, Silman AJ: The Norfolk Arthritis Register (NOAR). Clin Exp Rheumatol 2003; 21 (Suppl.31): S94-S99.
14. Combe B: The French early arthritis registry, Clin Exp Rheumatol 2003; 21 (Suppl.31): S123-S128.
15. Damjanov N: Nacionalni registar za reumatoidni artritis- NARRAS, Godišnji kongres reumatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Zlatibor, 2007. usmeno saopštenje.
16. Vojinović J, Sušić G, Damjanov N, Stojanović R. Procena efekta šestomesečne terapije etanerceptom kod bolesnika sa JIA. Acta rheum Belgrad 2006; 36 (suppl 1): US 31.
17. Vodić dobre lekarske prakse. Reumatoidni artritis, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2005.
18. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS: Early refferal recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based develpement of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002; 61: 290-297.

S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade*

**REGISTRIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS**  
Importance of national registry for rheumatoid arthritis (NARRAS)

ROKSANDA STOJANOVIĆ

Related aims of rheumatoid arthritis patients registries are achieved by analysis of the date obtained during the registration of patients and subsequent follow up of disease specificity-activity of rheumatoid arthritis (RA), radiographic changes during the progression of RA treatment strategy and side effects of the drugs used. Further aims incorporate data on remission of the particular patient, choice of the best cost effect therapy and overall cost of therapy. Registries of patients with early RA were formed in a number of European countries in the last two decades to investigate ethyology and pathogenesis, course and outcome of disease as well to form appropriate groups of patients for biological therapy trials. National registry of RA patients has been established in Serbia (NARRAS) with the aim to include patients throughout the country.

For the successful registration of patients with RA, coordinated action of all rheumatologists in Serbia is essential, as well as good organization, educated participants and adequate financial support to achieve the useful goals for patients, physicians, medical care services and society in general.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, registry, Serbia, NARRAS

---

## O UDRUŽENJU OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE



UDRUŽENJE OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI je osnovano dana 09.10.2007.godine u Beogradu.

Članovi Upravnog odbora:

1. Mirjana Lapčević- predsednik
2. Bogdan Kojović - zamenik
3. Ruža Berberski - generalni sekretar
4. Danijel Marčetić,
5. Slobodanka Jović

Članovi Nadzornog odbora:

1. Veljko Papić - predsednik,
2. Dragana Palić-Obradović, član
3. Vasa Šuštran, član

Predsednik ORS-a

Prim.dr Mirjana Lapčević

Blagajnik ORS-a

Dušica Inić

### Ciljevi udruženja ORS

- ORS je osnovano kao nestranačko nevladino i neprofitno udruženje građana čiji je cilj pružanje pomoći članovima udruženja i drugim zainteresovanim licima u svrhu razvoja:
  - Prevencije
  - Lečenja
  - Rehabilitacije
  - Resocijalizacije
- Edukacija članova, njihovih porodica i zainteresovanih lica
- Bolja informisanost o poboljšanju kvaliteta života obolelih od reumatoidnog artritisa (RA) i lica sa reumatskim tegobama

---

## **Način ostvarivanja ciljeva**

1. Organizovanje stručnih skupova, savetovanja, seminara
2. Objavljivanje knjiga i drugih publikacija o prevenciji, lečenju, rehabilitaciji i resocijalizaciji obolelih od RA
3. Saradnja sa zdravstvenim organizacijama koje se bave problematikom reumatskih bolesti
4. Saradnja sa institucijama na raznim nivoima koje mogu da pomognu u ostvarivanju ciljeva udruženja
5. Saradnja sa sličnim udruženjima i asocijacijama u zemlji i inostranstvu radi ostvarivanja navedenih ciljeva

## **Kako poboljšati stanje bolesnika sa RA u Srbiji?**

- Edukacijom kroz udruženje bolesnika
- Ranim javljanjem lekaru
- Praćenjem saveta lekara i insistiranjem na što efikasnijem lečenju
- Borbom za veću dostupnost lekova
- Aktivnim načinom života

## **Šta to konkretno znači?**

- Izlaskom iz ordinacije bolesnik zaboravi 75% saveta lekara
- Da bi se to izbeglo štampaćemo u Udruženju priručnike korisne za bolesnike:
  - Kako prepoznati bolest
  - Na koji način promeniti stil života u bolesti
  - Pravilna ishrana obolelih od RA
  - Fizička aktivnost za obolele (vežbe...)
  - Planiranje porodice...
- Napravićemo sajt udruženja
  - Stručnjaci će odgovarati na pitanja o RA
  - Sav edukativan materijal će biti dostupan na sajtu
- Borba za bolju dostupnost lekova o trošku fonda zdravstvenog osiguranja
  - Bazičnih
  - Bioloških
  - Simptomatskih
  - Lekova za zaštitu želuca od bazične i simptomatske terapije
- Ostvarivanje rehabilitacionog tretmana u ambulantnim, a naročito banjskim lečilištima o trošku fonda zdravstvenog osiguranja
- Organizovanje druženja obolelih od RA
- Ostvarivanje beneficija:
  - Povoljnosti kod banjsko klimatskog lečenja
  - Povoljnosti u saobraćaju
  - Organizovan odlazak na kulturna događanja
  - Organizovan odlazak na turistička putovanja

---

## **Dinamika susreta u 2008. godini**

### **1. sastanak**

27.02.2008

Institut zareumatologiju, Beograd

Prof dr Nemanja Damjanov održao je predavanje: Reumatoидни artritis (RA)

Predsednik Udruženja ORS, Prim.dr Mirjana Lapčević govorila je o formiranju ORS –a i budućim aktivnostima.

### **2. sastanak**

06.06.2008.

Formiranje podružnice “Niš”

Niška Banja, Hotel Radon,

Prof.dr Aleksandar Dimić održao je predavanje: Reumatoидни artritis

Predsednik Udruženja ORS, Prim.dr Mirjana Lapčević govorila je o znacaju formiranja podružnica ORS –a i budućim aktivnostima.

Za predsednika formirane podružnice Niš izabrana je Dragana Arandelović.

### **3. sastanak**

Petak 27. Jun 2008

Prof. dr Roksanda Stojanović održala je predavanje: Život sa RA.

Predsednik Udruženja ORS, Prim.dr Mirjana Lapčević govorila je o aktivnostima udruženja.

Prisutnim članovima podeljena je prva brošura REUMATOIDNI ARTRITIS – vodič za bolesnike, autor prof.dr Dušan Stefanović sa Klinike za reumatologiju i imunologiju VMA.

Žatim je bila diskusija i druženje uz koktel.

### **4. sastanak**

Petak 12. Septembar 2008

Formiranje podružnice “Novi Sad”

### **5. sastanak**

Petak 10. oktobar 2008.

Prof. dr Roksanda Stojanović održaće predavanje: Terapija RA.”

Biće objavljen konkurs za pronalazače kako bi se pronašli predmeti – pomagala koji će olakšati život obolelima od RA. Predmet -pomagalo koji se bude smatrao najkorisnijim od strane članova udruženja će biti serijski proizveden.

### **6. sastanak**

Petak 12. Decembar 2008.

Neposredno pre ovog sastanka održaće se sednica Upravnog odbora ORS-a na kojoj ce Predsednik Udruženja podneti izveštaj o radu ORS-a za 2008. godinu i predloziti plan rada za 2009. godinu; zatim će se izvršiti verifikacija formiranih podružnica.

Dr Predrag Ostojić održaće predavanje: Psorijazni artritis.

Aplikovali smo za učlanjenje u Evropsko udruženje obolelih od RA

Prvi međunarodni sastanak bio je u Parizu, 11.06.2008, na kongresu EULARA. Tom prilikom ostvarili smo kontakte sa rukovodicima udruženja i sa pojedinim članovima: Francuske, Finske, Mađarske, Hrvatske, Nemačke.

---

## **Još je jako važno...**

Inicirati formiranje lokalnih podružnica  
(podržaćemo svakog bolesnika ili člana porodice koji želi da organizuje u svom gradu podružnicu)

### **ORS kontakt**

- Telefon 061 / 222 0 600
- Dežurstva četvrtkom od 11 h do: 15 h u ambulanti br. 10.
- Adresa: Institut za reumatologiju, Resavska 69, 11000 Beograd
- Uskoro ćemo imati računar i pristup internetu

### **Važno za Udruženje:**

Omasovljenje članstva

- Dobrovoljci koji će aktivno učestvovati u organizovanju dogovorenih aktivnosti
- Članarina na godišnjem nivou je 600 RSD,
- Uplaćuje se na žiro račun 265-1620310003472-31, svrha uplate: članarina za 2008. godinu, primalac: Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije). Važno je napisati tačnu adresu i telefon na uplatnici radi kontakta.

Udruženje ORS je otvoreno za konstruktivnu saradnju sa svim udruženjima u zemlji i inostranstvu, zdravstvenim ustanovama, Ministarstvom zdravlja, Fondom za zdravstveno osiguranje, farmaceutskim kućama, pojedincima u interesu obolelih od RA i ostalih reumatskih bolesti.

Prim. dr Mirjana Lapčević s.r.  
Predsednik ORS-a

---

## UPUTSTVO SARADNICIMA

Radove i eventualnu prepisku treba slati na adresu:

**Uredništvo časopisa Acta rheumatologica Belgradensia  
Institut za reumatologiju**

**11000 Beograd, Resavska 69  
Tel./Fax. 011 36 12 376  
E-mail: reumabeo@net.yu**

Časopis objavljuje naučne radove iz oblasti reumatologije i graničnih disciplina, prikaze bolesnika, vesti iz rada Reumatološke sekcije i Udruženja, pisma čitalaca, pitanja i odgovore u vezi s problemima iz reumatologije. Primaju se samo originalni članci koji nisu objavljivani na drugom mestu.

Radove treba pisati na kompjuteru, program Word (Times New Roman, veličina slova 12, prored 1,5, margina sa strane 4 cm). Uredništvu treba dostaviti **jedan odštampani primerak članka, zajedno sa CD-om na kome je članak**, original i fotokopiju priloga. Članci i sav drugi materijal treba da budu uređno otkucani na srpskom jeziku, a kratak sadržaj koji ne sme da pređe 200 reči treba otkucati na srpskom i engleskom Sve listove označiti rednim brojevima s tim da naslovna strana nosi redni broj 1. Na naslovnoj strani u gornjem levom uglu napisati naziv ustanove ili ustanova iz kojih potiče rad. Ispod toga, u sredini napisati naslov rada, a ispod naslova imena autora: puno ime ili imena i prezimena. Zajedno sa prilozima treba dostaviti puno ime i prezime nosioca rada s adresom i telefonom.

Obim naučnih i stručnih radova ne sme da pređe 12 štampanih strana uključujući i literaturu i priloge. Obim prikaza bolesnika ne sme da pređe 5 štampanih strana uključujući dokumentaciju.

Na strani 1, ispod kratkog sadržaja, treba napisati ključne reči: najviše 4 pojma kojima se jasno definiše problem koji članak obrađuje.

Za originalne članke se predlaže sledeći redosled delova članka: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura.

Priloge treba svesti na najmanji broj, tj. samo na one koji su neophodni za razumevanje teksta. Prilozi moraju biti jasno obeleženi i numerisani. Na posebnoj nalepnici na poledini priloga napisati grafitnom olovkom naziv i redni broj priloga (Npr. Grafikon 2, Slika 1, Radiografija 3), prezime i ime prvog autora i naslov rada, a strelicom označiti gornji desni ugao priloga da slika u štampi ne bi bila obrnuta.

Od svakog bolesnika čija će slika biti objavljena u časopisu, autor mora obezbediti pismeni pristank. Legende za priloge treba otkucati na posebnom listu. Prilozi moraju biti tehnički čisti i jasni, pogodni za reprodukciju u crno-beloj tehnici.

Tabele se kucaju u okviru teksta članka i ne treba ih priložiti posebno. Svaka tabela se mora numerisati odgovarajućim rednim brojem i isto tako naslovom koji čini tabelu dovoljno razumljivom bez dodatnog čitanja teksta. Ako tabele, grafikoni, slike ili radiografije sadrže određene grafičke simbole (slova, tačke, zvezdice, i sl.) u legendi se mora jasno definisati značanje svakog pojedinog simbola.

U tekstu upotrebljavati pojmove koji su definisani u zvanično odobrenim udžbenicima i medicinskim rečnicima, a nove pojmove jasno definisati.

Podatke iz literature označiti u tekstu brojem u zagradi koji odgovara broju članka u spisku literature. Literatura se navodi onim redom koji se pojavljuje u tekstu, a ne abecednim redom. Spisak literature treba dati na kraju na posebnom listu, redom kojim se literatura citira u tekstu i to u skladu sa jednoobraznim zahtevima Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa (JAMA 1993; 269:2282-6).

---

Literatu ru navoditi na sledeći način:

**Članak iz časopisa:** prezime i početno slovo imena prvog autora, zarez, prezime i početno slovo narednih autora, zarez, i prezime i početno slovo imena poslednjeg autora, tačka (ako ih je preko 6, navedi samo prva 3 i dodati “i sar.”), pun naslov članka, tačka, skraćeni naziv časopisa (skraćen prema opšte prihvaćenim skraćenicama), godinu, tačka zarez, volumen, broj u zagradi, dve tačke i na kraju broj početne i završne stranice članka koji se citira, tačka.

Primer za citiranje:

Sušić G. Gustina koštane mase u juvenilnom hroničnom artritisu. Acta rheum Belgrad 2000;30(1):12-20.

Stojanović I, Janićijević G i sar. Leukeran u lečenju reumatoidnog artritisa. Acta rheum Belgrad 1982;12:53-62

**Članak ili poglavlje iz knjige:** prezime i početno slovo imena autora poglavlja koje se citira, tačka, naslov poglavlja, tačka, u (U), dve tačke prezime i početno slovo imena urednika knjige, tačka, naslov knjige u originalu, tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdavanja, dve tačke, broj početne i završne stranice članka ili poglavlja knjige iz koje je citat i tačka.

Primer za citiranje:

Budimir M. Sistemski eritemski lupus. U: Konečni J. Klinička reumatologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1984: 399-429.

**Članak iz Zbornika radova:** autori se navode na isti način kao za časopis ili knjigu kao i naslov rada, pun naziv kongresa (simpozijuma, itd) na kome je rad izložen, tačka, zatim napisati .”Zbornik rada-va” (Zbornik rezimea), tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdanja zbornika, dve tačke, broj početne i završne stranice članka, tačka.

Primer za citiranje:

Stojanović C, Nedović J, Bošnjaković V. Postoji li razlika u funkciji desne i leve reumatoidne šake?. X kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik rezimea. Beograd: »Galenika«, 1988:132-124.

**Disertacije i teze:** prezime i prvo slovo imena autora, tačka, naslov teze, tačka, magistarski rad (ili doktorska disertacija, ili subspecijalistički rad), tačka, mesto, dve tačke, ime univerziteta, zarez, godina, tačka.

Primer za citiranje:

Vujasinović-Stupar N. Ispitivanje čelijskog i humoralnog imuniteta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od aktivnosti bolesti. Beograd: Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu, 1993.

U literaturu treba uvrstiti samo ključne članke, osim u bibliografskom radu kada literatura treba da bude kompletna.

Saradnja u časopisu se ne honoriše.

Svaki članak, osim revijskog, koga odobrava glavni urednik, se recenzira i lektoriše. Ukoliko se rad prihvati za štampu autor prenosi sva prava štampanja svog članka na Uredništvo časopisa. Uredništvo nije obavezno da stampa rade prema redosledu pristizanja. Rukopisi se ne vraćaju.

CIP –Katalogizacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

Acta rheumatologica Belgradensia  
glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov  
God. 38. sapl. 2. (1971) - Beograd (Resavska 69):  
Institut za reumatologiju, 1971 - 60 strana – 29 cm  
Štampa i prelom: Colorgrafx, Tiraž: 500  
Dizajn korica: Stevan Ćirović i Dragan Bruić  
Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement  
ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia  
COBISS.SR-ID 4587522