

Farmakoterapijske mogućnosti liječenja reumatoidnog artritisa

Majsec, Silvia

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:467492>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Silvia Majsec

**Farmakoterapijske mogućnosti liječenja
reumatoidnog artritisa**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Petri Turčić na uloženom vremenu i strpljenju te pomoći i savjetima koji su mi pomogli u izradi moga rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, prijateljima i dečku na podršci i razumijevanju tijekom cijelog studija.

SADRŽAJ:

1. UVOD	4
1.1. DEFINICIJA ARTRITISA	5
1.1.1. Definicija reumatoidnog artritisa	5
1.2. EPIDEMIOLOGIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA	6
1.3. ETIOLOGIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA	11
1.4. PATOFIZIOLOGIJA.....	15
1.5. DIJAGNOSTIKA I KLINIČKA SLIKA.....	20
2. OBRAZLOŽENJE TEME	29
3. MATERIJALI I METODE	31
4. REZULTATI I RASPRAVA	33
4.1. LIJEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA.....	34
4.1.1. NSAID (eng. nonsteroidal anti-inflammatory drugs).....	34
4.1.2. GLUKOKORTIKOSTERODI.....	35
4.1.3. DMARDs (eng. disease-modifying anti-rheumatic drugs).....	36
4.1.4. BIOLOŠKI LIJEKOVI.....	43
4.1.4.1. Inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α)	43
4.1.4.2. Antagonisti interleukina 1	49
4.1.4.3. Inhibitori aktivacije T-stanica.....	50
4.1.4.4. Antagonisti B-stanica	51
4.1.5. MALE MOLEKULE – INHIBITORI JANUS KINAZE (JAK)	54
5. ZAKLJUČCI	56
6. LITERATURA	59
7. SAŽETAK / SUMMARY	65

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA ARTRITISA

Artritis je bolest koja je danas vrlo učestala, ali još uvijek nije shvaćena u potpunosti. Pojam artritis dolazi od grčke riječi ἀρθρίτις, koja se sastoji od riječi árthron (zglobovi) i sufiksa itis (bolest praćena upalom) i ne označava jednu specifičnu bolest, već obuhvaća stanja koja uključuju bol i bolesti zglobova (Majithia i Geraci, 2007). Postoji više od stotinu različitih tipova artritisa i povezanih stanja te danas predstavlja jedan od glavnih razloga invaliditeta u SAD-u. Istraživanja su pokazala da više od pedeset milijuna odraslih osoba i 300000 djece boluje od nekog tipa artritisa te da češće zahvaća žene. U najučestalije tipove artritisa ubrajaju se osteoartritis, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, giht, juvenilni idiopatski artritis (Tobón i sur., 2010). Simptomi koji su zajednički svim tipovima su oticanje, bol, ukočenost i ograničene kretnje zglobova, a ti simptomi ne moraju biti stalno prisutni – oni mogu povremeno nestati, a zatim se ponovno javiti. Na temelju lokacije i broja zahvaćenih zglobova, ozbiljnosti i stupnja invalidnosti, kroničnog stanja, laboratorijskih pretraga, uz prisutne sistemske simptome, postavlja se dijagnoza i određuje o kojem je tipu artritisa riječ. Neki tipovi uz zglobove zahvaćaju i srce, oči, pluća, bubrege i kožu. Intenzitet simptoma varira od osobe do osobe, oni mogu ostati nepromjenjivi dugo vrijeme, ali je moguća i progresija bolesti te pogoršanje simptoma tijekom godina. Progresijom bolesti dolazi do trajnih promjena na zglobovima što rezultira kroničnom i svakodnevnom boli, a ponekad i gubitka mogućnosti za obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Te promjene su vidljive na rendgenskim snimkama, a ponekad ih je moguće vidjeti i golim okom, ovisno o tome koliko je oštećenje na zglobovima (www.rheumatoidarthritis.net).

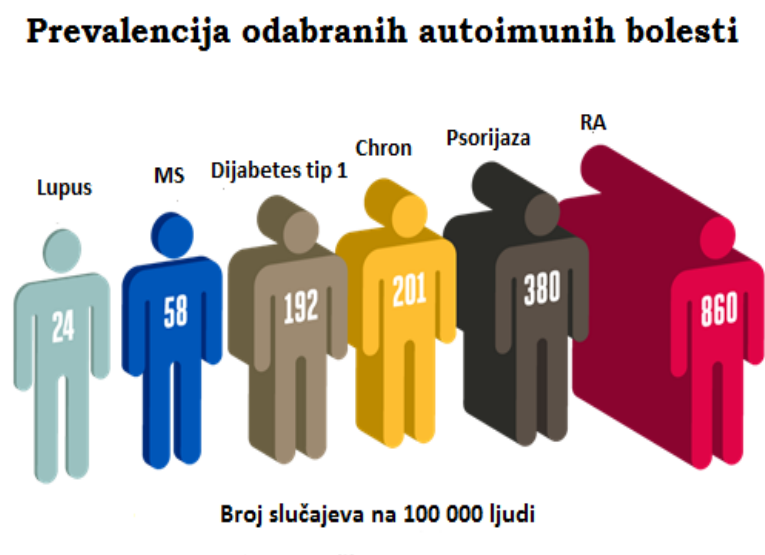
1.1.1. Definicija reumatoidnog artritisa

Reumatoidni artritis je kronična, neizlječiva, sistemska, upalna autoimuna bolest koja se manifestira simetričnom upalom velikih i malih zglobova, a obično se javlja u dobi između tridesete i pedesete godine života. Uzrok bolesti nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da se radi o kompleksnoj interakciji genetskih i okolišnih čimbenika (Majithia i Geraci, 2007). Prvim opisom bolesti smatra se doktorska disertacija iz 1800. godine “goutte asthenique primitive” francuskog kirurga Augustin Jacob Landré-Beauvaisa pisana na temelju istraživanja provedenog u Pariškoj bolnici za neizlječiva stanja, uključujući isključivo žensku populaciju.

Njegova namjera bila je napraviti distinkciju ovog stanja od generalnog gihta, izraza koji se već stoljećima koristio za sva stanja povezana s boli u zglobovima i reumatizmom. Znakove koje je naveo kao distinktivne za ovo stanje su kroničan tijek bolesti, istovremena zahvaćenost više zglobova, odsutnost nakupina kristala mokraćne kiseline te da uglavnom pogađa žensku populaciju. Disertacija francuskog neurologa Jean-Martin Charcota iz 1853.godine, temeljena na statističkoj analizi koja je obuhvaćala 41 ženu iz iste Pariške bolnice te njegove ilustracije deformiteta ruku tih pacijentica, potvrdila je da je A.J. Landré-Beauvais u svom radu opisao bolest koju danas zovemo reumatoidni artritis, termin kojeg je prvi upotrijebio engleski znanstvenik Alfred Baring Garrod 1859.godine (Henderson i sur., 1995).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

Reumatoidni artritis spada u jedne od najzastupljenijih autoimunih bolesti u svijetu. Procjenjuje se da boluje 0.5 – 2 % svjetske populacije, da češće pogađa žene i osobe iznad navršene pedesete godine života te se povezuje uz veću stopu mortaliteta u odnosu na generalnu populaciju. Procjena je da je životna dob pacijenata s reumatoidnim artritismom skraćena za tri do deset godina, kao posljedica kardiovaskularnih, infektivnih, gastrointestinalnih ili pulmonarnih komplikacija (Tobón i sur., 2010).



Slika 1. Broj pacijenata koji boluju od određene autoimune bolesti na 100 000 stanovnika (preuzeto sa rheumatoidarthritis.net)

Incidencija i prevalencija reumatoidnog artritisa varira među različitim populacijama, zavisno o korištenim metodama te aktualnim dijagnostičkim kriterijima. Najveća stopa, od 5 do 7% zabilježena je u populaciji nativnih Amerikanaca (Firestein i sur., 2017), dok su manje stope prisutne u Afričkim zemljama, a razlogom se smatra manja učestalost alela za HLA (human leucocyte antigen) – DRB1, koji se smatra glavnim genetskim čimbenikom u etiologiji bolesti. (Firestein i sur., 2017). Nekoliko istraživanja pokazalo je da u Sjevernoj Americi i Sjevernoj Europi godišnja incidencija iznosi 20 do 50 na 100000 stanovnika, dok je ona u zemljama Južne Amerike manja (Alamanos i sur., 2005). Što se tiče zemalja u razvoju, malobrojne studije temeljene na ACR kriteriju (American College of Rheumatology) iz 1987.god, ukazuju na manje stope prevalencije (0,1-0,5 %) u odnosu na Sjevernu Ameriku i Sjevernu Europu. Iako ti rezultati ukazuju na manju pojavu reumatoidnog artritisa u tim zemljama, treba uzeti u obzir i tamošnji kraći životni vijek, kao i manje dostupnu i slabije razvijenu medicinsku skrb, zbog čega može doći do većeg broja nezabilježenih slučajeva (Tobón i sur., 2006).

Jedno od novijih istraživanja u Sjedinjenim Američkim državama, tzv. „Rochester Epidemiology Project“ obuhvatilo je Mayo kliniku i susjedne bolnice u gradu Rochester, Minnesota te su ustupljeni medicinski kartoni pacijenata u razdoblju od 1. siječnja 1955. godine do 1.siječnja 2000. godine. Ustanovljeno je 609 slučajeva reumatoidnog artritisa, od čega 445 žena, a 164 muškaraca, a sveukupna godišnja incidencija, uključujući sve životne dobi i oba spola, iznosila je 44.6 na 100000 godišnje.

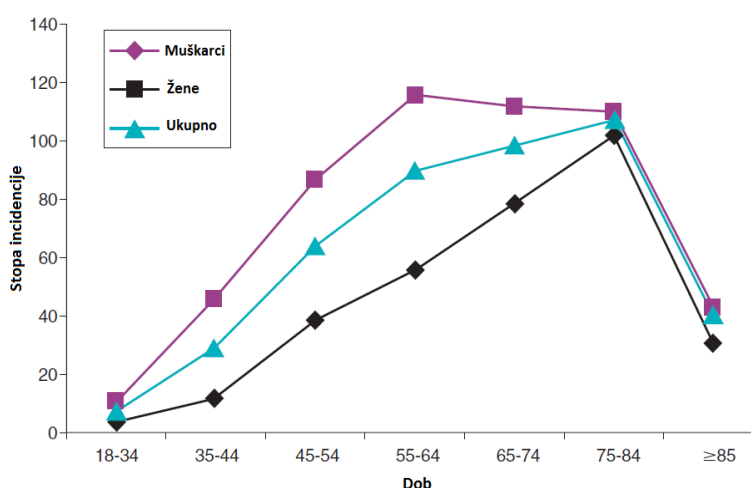
Tablica 1. Metode korištene za određivanje prevalencije RA (preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

Uzorak	Anketa	Dijagnoza RA potvrđena
Presječno istraživanje	Strukturirani intervju	Fizikalni pregled i laboratorijska ispitivanja
Stratificirani uzorak		Kliničko ispitivanje
Registar pacijenata okruga	Anketa putem pošte	
Dva stambena bloka	Strukturirani intervju	Kliničko ispitivanje
Registar doktora opće prakse	Anketa putem pošte	Reumatološka klinika
Anketa od kuće do kuće	Anketa	
Izborni popis	Upitnik samoprocjene	
Nacionalni telefonski imenik	Validirani upitnik	Reumatološki ili klinički pregled pacijenta
Mjesto primarne zdravstvene zaštite	Anketa putem pošte	Klinički pregled
Registri artritisa, kompjuterizirana baza podataka		
Lokalni pružatelj zdravstvenih usluga		
Popis od 20 općina (nasumičan)	Strukturirani intervju reumatologa	

Tablica 2. Metode korištene za određivanje incidencije RA (preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

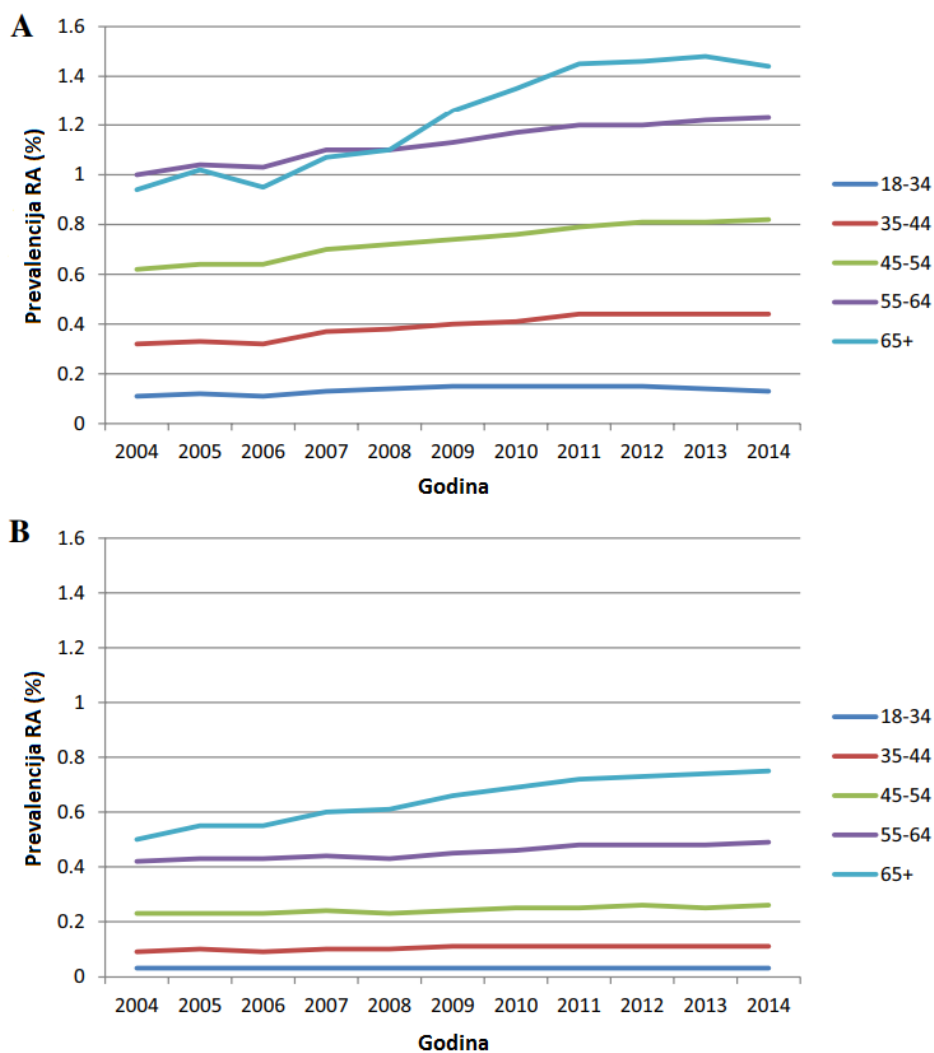
Pravo na povrat lijekova
Preporuke za reumatološki odjel / privatnog reumatologa
Bolnički zapisi o punkciji zglobova
Prospektivni registar stanovništva
Pregled medicinske dokumentacije
Početa skupina (grupa pojedinaca odabrana i okupljena u ranoj fazi istraživanja za daljnje proučavanje)
Norveški RA registri
„Case-control“ studije
Regionalne medijske objave

Što se tiče dobnih skupina, pokazalo se da incidencija raste sa starošću, do osamdesete godine života, a zatim ponovno opada. Primjećeno je da žene obolijevaju češće, i to najviše u dobi između 55. i 74.godine života, dok je kod muškaraca najzahvaćenija skupina u dobi od 74. do 85.godine života, a oni mlađi od 35.godine rijetko obolijevaju. Stopa prevalencija iznosila je 1.37 prema 100 kod žena, odnosno 0,74 prema 100 kod muškaraca. Ta stopa s godinama raste, i to s 0.21 % u dobnj skupini od 16. do 44. godine na 5.36% u skupini iznad 75 godina starosti kod žena, dok kod muškaraca raste od vrijednosti 0.94% u dobi od 45. do 64. godine na 3,08% u onih starijih od 75 godina. Razlika u incidenciji između muškaraca i žena nije konzistentna i mijenja se sa rastućom dobi (Hochberg i sur., 2008).



Slika 2. Dobna distribucija godišnje incidencije RA u gradu Rochester, Minnesota prema spolu, tijekom četrdestogodišnjeg perioda (preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

Novo istraživanje, s ciljem utvrđivanja prevalencije kod stanovnika Sjedinjenih Američkih država, obuhvaćalo je odrasle zdravstveno osigurane osobe u razdoblju od 1.siječnja 2004. godine do 31.prosinca 2014. godine. Studija je napravljena kao observacijska, retrospektivna te izražena kao poprečni presjek obuhvaćenih pacijenata, a za identifikaciju bolesti korišteni su validirani algoritmi. Uočen je porast godišnjih stopa prevalencije, sa vrijednosti od 0,41% u 2004. godini na vrijednost od 0.56% u 2014. godini. Također je utvrđeno da je stopa porasla kod žena na vrijednost od 0,71% u 2014. u odnosu na 2004. godinu u kojoj je iznosila 0,56%, dok se kod muškaraca nije znatno mijenjala (0,23% u 2004., 0.26% u 2014.). Istovremeno, uočeno je da stopa prevalencija rasla sa životnom dobi, kako kod žena, tako i kod muškaraca te da se kod većine dobnih skupina dosljedno povećavala tijekom razdoblja istraživanja (Hunter i sur, 2017).



Slika 3. a) Prevalencija RA u ženskoj populaciji prema dobi. **b)** Prevalencija RA u muškoj populaciji prema dobi (preuzeto i prilagođeno prema Hunter i sur., 2017)

Istraživanja provedena u Kini ukazuju na stopu prevalencije od 0,42%, što znači da od reumatoidnog artritisa boluje više od 5 milijuna stanovnika Kine. Kineski istraživački centar CREDIT (The Chinese Registry of rheumatoid arthritis) proveo je studije o komorbiditetima koji se javljaju uz reumatoidni artritis na uzorku od 13210 kineskih pacijenata (80,6% žena, prosječne dobi od 52,9 godina). Ono što je najviše uočeno su kardiovaskularne komplikacije (2,2%), krhkost kostiju i vjerojatnost loma (1,7%) te maligni komorbiditeti (0,6%). Zaključeno je da 4,2% svih pacijenata ima barem jedan ili više navedenih komorbiditeta, s time da su kardiovaskularne komplikacije prisutnije u muškoj populaciji (3,6% vs. 1,9% kod žena), a lomljivost kostiju kod žena (1,9% vs. 1,0% kod muškaraca), dok su popratna maligna stanja bila jednako zastupljena i kod muškaraca i kod žena (Jin i sur, 2017).

Studije koje su proveli japanski znanstvenici imale su za cilj utvrditi raste li dobna granica za nastup bolesti, koristeći podatke iz nacionalne baze podataka (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan, NinJa). Istraživanje je obuhvaćalo pacijente kojima je dijagnosticirana rana faza bolesti, trajanja kraćeg od dvije godine, te nove registrirane pacijente iz 2003., 2008. i 2013. godine. Broj pacijenata koji su razvili reumatoidni artritis u razdoblju 2002.-2003., 2007.-2008. i 2012.-2013. je redom 536, 812 i 864, dok je prosječna dob nastupa bolesti također rasla, a iznosila je 55,8 godina u razdoblju 2002.-2003., 57 za 2007.-2008. te 59,9 za 2012.-2013. godinu (Kato i sur, 2017).

Za afričke zemlje postoji ograničen broj studija o prisutnosti reumatoidnog artritisa, prva za područje sjeverne Afrike bila je provedena u okrugu Barika, u Alžiru. Namjera te studije bila je izračunati prevalenciju za Barika okrug te procijeniti prevalenciju reumatoidnog artritisa cijele populacije Alžira. Barika okrug odabran je iz razloga što je velik broj stanovnika zdravstveno osiguran (85%) te zbog prisutnosti bolničke jedinice za reumatologiju, a u istraživanje je bilo uključeno 125 253 ljudi, od čega 52 504 odraslih (26 358 muškaraca i 26 146 žena). Rezultati su bili sljedeći; prevalencija za okrug Barika iznosila je 0,13%, a za cjelokupnu populaciju u Alžiru procjena prevalencije iznosi 0,15% te je mnogo veća stopa kod žena u odnosu na mušku populaciju. (0,25% vs 0,2%) (Slimani i Ladjouze-Rezig, 2013).

Mnoga istraživanja pokazala su da postoji razlika u određenim karakteristikama bolesti kod onih koji oboljevaju u dobi iznad 60. godine života u odnosu na mlađe pacijente, od kojih su najznačajnije iznenadni nastup bolesti, zahvaćenost velikih zglobova i manja učestalost sistemskih nuspojava i komplikacija. Pretpostavlja se da su te razlike posljedica hormonalnih i imunoloških promjena koje se odvijaju tijekom starenja (Mavragani i sur., 1999).

Postoje brojne studije koje sugeriraju da stopa prevalencije reumatoidnog artritisa raste iz godine u godinu, dok brojne studije tvrde suprotno. Uzrok je tome što se kroz povijest mijenjala dijagnostika, odnosno dijagnostički kriteriji, dostupnost medicinske skrbi, kao i istraživačke metode te je mnogo slučajeva ostalo neprepoznato i nezabilježeno ili krivo dijagnosticirano.

1.3. ETIOLOGIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

Iako etiologija reumatoidnog artritisa nije u potpunosti razjašnjena, pretpostavlja se da je to multifaktorijalna bolest, koja se javlja kao rezultat interakcije genetičkih i okolišnih čimbenika koji pridonose pojavi bolesti te utječu na njezinu ekspresiju, tijek i ozbiljnost (Alamanos i sur., 2005).

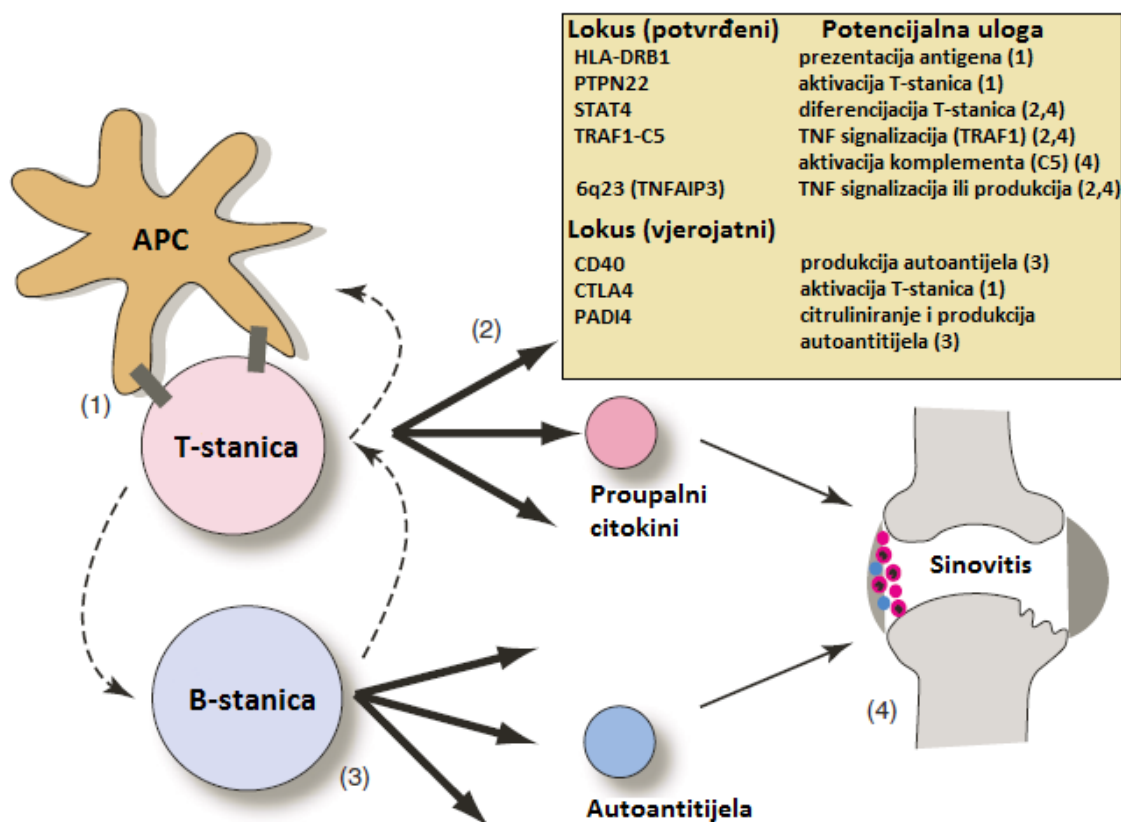
Genteska predispozicija, uključenost aktiviranih imunskih stanica, klonalna ekspanzija stanica u patološkim lezijama te odgovor na imunosupresivnu terapiju ukazuju na to da je bolest imunološki posredovana (Luthra, 2018). Istraživanja su pokazala da kod osoba čiji brat ili sestra boluju od reumatoidnog artritisa postoji dva do četiri puta veća šansa da i sami obole, u usporedbi s pojedincima čija sestra ili brat ne boluju. Zaključeno je da se to može objasniti ili zajedničkom genetičkom pozadinom, ili dijeljenim okolišnim čimbenicima kojima su izloženi (Hochberg i sur., 2010). Ta dva utjecaju mogu se razlikovati usporedbom prisutnosti bolesti kod jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca; obzirom da se pretpostavlja da je i jedan i drugi par blizanaca izložen približno istim vanjskim čimbenicima, veća podudarnost pojave bolesti kod jednojajčanih blizanaca ukazivala bi na genetski utjecaj. Dvije studije provedene u Finskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu obuhvatile su velik uzorak obje skupine blizanaca, a rezultati su bili sljedeći; stopa podudarnosti kod jednojajčanih blizanaca iznosila je 12%, a kod dvojajčanih 4% u Finskoj, slični su rezultati dobiveni i u Ujedinjenom Krajevstvu, 15% za jednojajčane blizance, a 4% za dvojajčane blizance (Hochberg i sur., 2010).

Povećani rizik među članovima obitelji pokazan je u švedskoj studiji baziranoj na registru višestrukih generacija. Relativni rizik razvoja reumatoidnog artritisa za potomstvo oboljelog roditelja bio je tri puta veći od normalne populacije, a rizik je bio gotovo pet puta veći ako pojedinac ima pogođenog brata/sestru. U slučaju da i roditelj i brat/sestra imaju reumatoidni artritis, rizik pojedinca od razvoja bolesti bio je približno devet puta veći od onih koji nemaju oboljele članove obitelji (Hochberg i sur., 2010).

Razna istraživanja diljem svijeta, koristeći metodu polimorfizma pojedinog nukleotida, okarakterizirala su više od stotinu lokusa povezanih s rizikom od razvoja reumatoidnog artritisa,

od kojih većina upućuje na imunološki mehanizam bolesti, a dio karakteriziranih lokusa pronađeni su i kod drugih kroničnih upalnih bolesti. Sustav HLA (humani leukocitni antigen) pokazao se u gotovo svim istraživanjima kao dominantan genetski utjecaj u oboljelih od reumatoidnog artritisa, i to posebice tip HLA-DRB1 (Smolen i sur., 2016). Sustav humanog antigena leukocita (HLA) je genski kompleks koji kodira glavne proteine histokompatibilnosti (MHC- eng. Major Histocompatibility Complex) kod ljudi. Ovi stanični proteini odgovorni su za regulaciju imunološkog sustava kod ljudi, posebice za razlikovanje vlastitih stanica od stranih. Pretpostavlja se da su varijacije unutar HLA sustava odgovorne za trećinu od sveukupnog genetskog utjecaja u razvoju bolesti, što navodi na mogućnost da važnu ulogu u patogenezi igra vezanje peptida (kao i vlastitih peptida). Postoji nekoliko klasa rizičnih HLA-DRB1 alela; HLA-DRB1*0401 i *0405 smatraju se alelima visokog rizika. Određeni HLA genotipovi čak se povezuju s agresivnijim oblicima reumatoidnog artritisa, kao i većim stopama mortaliteta (Smolen i sur., 2016).

Također je primjećeno kako aleli povezani s bolešću dijele zajedničke aminokiselinske sekvence u utoru koji veže peptid, te se ta teorija naziva teorija zajedničkog epitopa (eng. shared epitope), a povećani rizik za reumatoidni artritis kod pacijenata sa zajedničkim epitopom povezan je s prisutnošću autoantitijela protiv citruliniranih proteina (ACPAs – eng. autoantibodies against citrullinated peptides) i autoantitijela protiv imunoglobulina G (tzv. reumatoidni faktor) u serumu. Ta su autoantijela prisutna u serumu 50 do 70 % pacijenata s reumatoidnim artritismom i njihova količina u serumu je relativno konstantna kroz cijeli tijek bolesti (Smolen i sur., 2016). Ostali genetički čimbenici za koje se smatra da pridonose razvoju bolesti su PTPN22 gen, koji kodira za istoimeni protein (protein tirozin fosfataza), za kojeg se pretpostavlja da ima najsnažniji utjecaj na razvoj bolesti od svih gena koji ne pripadaju HLA skupini. Pretpostavljeni mehanizam nastanka rizične varijante alela je promjena aminokiseline na poziciji R620W iz arginina u triptofan što dovodi do promjena u aktivaciji T-stanica. Ovaj alel odsutan je kod populacije Istočne Azije, a smatra se i da utječe na dob razvoja bolesti, kao i da ima snažniji utjecaj kod muškaraca. Sljedeći čimbenik je gen koji kodira za transkripcijski faktor STAT4 koji ima važnu ulogu u diferencijaciji naivnih T-stanica u helperske Th-1 stanice. Važnim čimbenikom karakteriziran je i TRAF1-C5 lokus, a rizična varijanta prisutna je 20 do 30% opće populacije. TRAF1 gen kodira za protein koji sudjeluje u staničnoj signalizaciji, a C5 je jedna od komponenti sustava komplemenata, za koju se već dugo sumnja da je povezana s aktivacijom reumatoidnog artritisa (Hochberg i sur., 2008).



Slika 4. Genski lokusi povezani s patogeneza RA i njihova moguća uloga (preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

Veća stopa incidencije kod žena u odnosu na muškarce upućuje na mogući utjecaj reproduktivnih i hormonalnih faktora. Provedene studije fokusirale su se na utjecaj trudnoće na pojavu bolesti, dojenje kao mogući faktor rizika te doprinos egzokrinih i endokrinih hormona. U jednom razdoblju pretpostavljalo se da žene koje nisu nikada rodile imaju veći rizik obolijevanja od reumatoidnog artritisa, ali to studijama nije nikada potvrđeno. Istraživanja koja su pokazala da učestalost bolesti nije veća kod neudanih žena u odnosu na udane i da je u prosjeku veličina obitelji slična kod pacijentica s reumatoidnim artritisom kao i u kontrolnoj skupini sugeriraju da trudnoća ipak nema protektivni učinak kao što se nekoć vjerovalo. Postoje dokazi da trudnoća može utjecati na vrijeme nastupa bolesti. Jedna opservacijska studija iz SAD-a pokazala je da je rizik za razvoj reumatoidnog artritisa smanjen za vrijeme same trudnoće, ali raste u razdoblju od 12 mjeseci nakon poroda te je taj efekt najizraženiji u prvoj trudnoći. Neke studije govore da dojenje u trajanju duljem od 12 mjeseci smanjuje rizik od nastanka RA te da se taj rizik smanjuje proporcionalno s trajanjem dojenja. Taj utjecaj trudnoće na nastup bolesti ukazuje na utjecaj hormonalnih faktora. Pokazano je da žene i muškarci koje

boluju od RA imaju smanjene razine androgena, posebice testosterona i dehidroepiandrosterona (Hochberg i sur., 2010).

Studije koje su proćavale poveznicu između korištenja oralnih kontraceptiva i rizika od RA su nekonzistentne; u većini studija pokazano je da oralni kontraceptivi smanjuju rizik od razvoja RA, a neke nisu pronašle povezanost. Meta analizom tih dobivenih podataka zaključeno je da uporaba oralnih kontraceptiva nema nikakav utjecaj na rizik razvoja RA, ali da potencijalno mogu odgoditi nastup (Hochberg i sur., 2010).

Što se tiće okolišnih čimbenika, pušenje cigareta predstavlja najsnažniji poznati faktor rizika koji je identificiran još prije deset godina te se povezuje uz RF (reumatoidni faktor) i ACPA (autoantitijela protiv citruliniranih proteina) pozitivan RA. Rizik za oboljenje raste razmjerno s količinom cigareta na dan kao i godinama konzumiranja cigareta te može ostati jednak čak i do 20 godina nakon prestanka pušenja pojedinca.

Pokazano je da umjerena konzumacija alkohola može smanjiti rizik od oboljenja, posebice ACPA pozitivnog RA. Provedene studije, koje su proućavale poveznicu između doze alkohola i učinka, došle su do zaključka da doza od 80 grama etanola tjedno (5 pića tjedno) može smanjiti rizik od RA za 40% u usporedbi s onim pojedincima koji su konzumirali male kolićine ili nisu uopće konzumirali alkoholna pića (Hochberg i sur., 2010).

Rađene su i studije o nutritivnim čimbenicima, ali su one uglavnom nekonzistentne. Prema nekim studijama riblje i maslinovo ulje su imali protektivan ulinak, dok je crveno meso predstavljalo rizićni faktor, no druge studije su opovrgnule da postoji poveznica. Jedna studija je povezala manjak vitamina D s povećanim rizikom od RA, ali su daljna istraživanja utvrdila da nema razlike u razini vitamina D prije i nakon dijagnoze. Prehrana bogata vitaminom C povezuje se s umanjenim rizikom od razvoja RA, kao i selen i bakar, što bi upućivalo na potencijalnu zaštitnu ulogu antioksidansa (Hochberg i sur., 2010).

Postoje brojne teorije o infektivnim čimbenicima kao mogućim uzročnicima RA u genetski podložnim pojedincima, od kojih su najviše spominjani Epstein-Barr virus i humani parvovirus B19. Istraživanja o ovim čimbenicima usredotoćila su se na analizu seroloških dokaza za prethodne infekcije te je pokazano da je kod pacijenata s RA povećan titar protutijela na Epstein-Barr virus, a u jednoj longitudinalnoj studiji na manjem uzorku pacijenata uočeno je da je titar antitijela na virus bio povišen i prije samog nastupa RA. Slični rezultati dobiveni su i za parvovirus B19, primjećen je povišen titar protutijela u pacijentica s RA. Te povezanosti nisu dosljedno potvrđene niti prijavljene u daljnjim studijama te se smatra da je moguće da je

povišen titar protutijela odraz samog procesa bolesti, tako da uloga infektivnih organizama u patogenezi RA zasad ostaje nerazjašnjena (Hochberg i sur., 2010).

Povezanost između rizika od razvoja RA i socioekonomskog statusa također je ispitivana, ali zaključci se razlikuju. Istraživanje rađeno u Švedskoj pokazalo je da osobe bez fakultetske diplome imaju 40% veći rizik da obole, za razliku od fakultetski obrazovanih osoba te da kod osoba koje se bave manualnim radom postoji 20% veći rizik nego kod ostalih pojedinaca. Studije provedene u Ujedinjenom Kraljevstvu nisu ponovile ovakve rezultate.

Postoje dokazi da žene koje žive u urbanim industrijaliziranim područjima imaju veći rizik za oboljenje u usporedbi s onima koje žive u ruralnim područjima te da je izloženost prometnom zagađenju također jedan od čimbenika rizika (Hochberg i sur., 2010).

1.4. PATOFIZIOLOGIJA

Danas reumatoidni artritis prepoznajemo kao kronični upalni poremećaj zglobova u kojem je glavno zahvaćeno tkivo sinovijalna membrana zglobova i ovojnica tetiva. Sinovijalna membrana obavija unutarnju površinu vezivne ovojnice, sveze unutar zgloba i dijelove kosti koji nisu pokriveni zglobnom hrskavicom. Ona je široka i oblikuje nabore koji ispunjavaju zglobnu šupljinu, a sadrže krvne žile važne za opskrbu zgloba nutritivnim tvarima, živce i adipocite. Na unutarnjoj površini nalazi se poseban epitel koji izlučuje bistru zglobnu tekućinu koja vlaži zglobne plohe i olakšava klizanje između njih. Iako se tradicionalno smatra autoimunom bolesti, ona se ipak razlikuje od organ specifičnih autoimunih bolesti u nekoliko aspekata. Smatra se da od samog početka bolesti imunološki posredovan sistemski upalni proces, potaknut citokinima i drugim proupalnim medijatorima, potiče aktivaciju i proliferaciju stromalnog tkiva zglobova, posebice fibroblastičnog sloja sinovijalne membrane, što se smatra glavnim razlikom u usporedbi s s autoimunim bolestima specifičnim za organe kao što su dijabetes tipa I ili autoimuni tiroiditis koji su karakterizirani upalnim procesom potaknutim antigenom *in situ* na ciljano stanično uništavanje b-otočića gušterače ili tkivo štitnjače. Kod reumatoidnog artritisa, jednom kada je uspostavljen upalni proces, upala sinovijalne membrane može se širiti i prodrijeti do kostiju i hrskavice te izazvati eroziju (Rich i sur., 2013).

Normalno se sinovijalna membrana sastoji od dva sloja; jednog koji sadrži FLS stanice (eng. fibroblast-like synoviocytes), zvane još i tip B sinoviociti, i makrofage (tzv. tip A sinoviociti) te drugog sloja kojeg čini vezivno tkivo koje sadrži krvne žile, fibroblaste, adipocite i manji

broj rezidentnih imunoloških stanica, kao što su makrofagi i mastociti. RA je histološki karakteriziran hiperplazijom prvog sloja te masivnom infiltracijom drugog sloja stanicama urožene i stečene imunosti, koje otpuštaju upalne medijatore, promoviraju neoangiogenezu i dovode do destrukcije kosti i hrskavice (Ambarus i sur., 2012). Upravo se neoangiogeneza i povećana permabilnost krvnih žila smatraju jednim od početnih koraka upale i dovode do daljnjeg priljeva upalnih stanica, a pretpostavlja se da je do određene mjere za neoangiogenezu odgovorno stanje hipoksije, uz važan doprinos faktora rasta angiogeneze VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) i HIF (hipoksijom inducibilni čimbenici (Rich i sur., 2013).

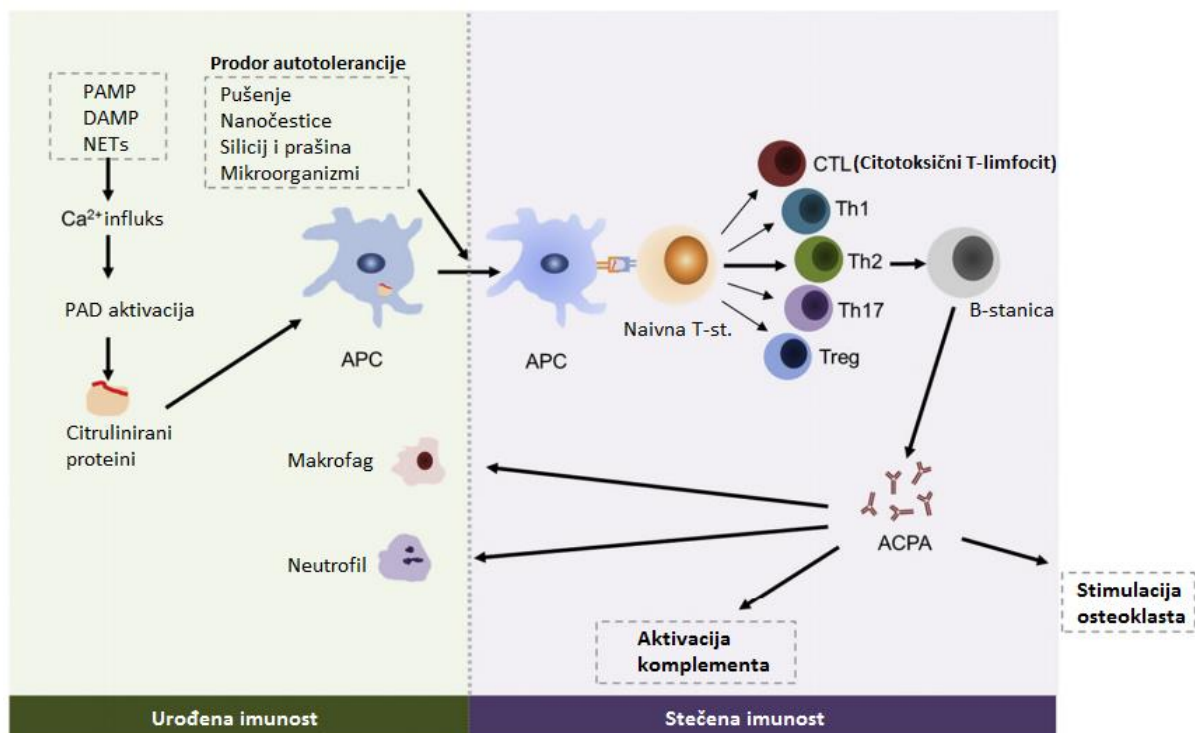
Ključna točka koja definira prijelaz iz akutne u kroničnu upalu je konstanta aktivacija mikrovaskularnog endotela, fenotipske promjene u visoke endotelne venule te pojačana ekspresija adhezijskih molekula (primjerice ICAM 1 – interstanična adhezijska molekula) kao odgovor na stimulans. Vjeruje se da ekspresija kemoatraktanata poteklih iz sinovijalne membrane potiče adheziju i migraciju mononuklearnih stanica kroz endotelnu barijeru u sinovijalnu membranu čime pridonosi progresiji sinovijalne hipertrofije i hiperplazije. Taj proces je zavisan o mastocitima i neutrofilima i o izlučivanju vazoaktivnih amina histamina i serotonina (Rich i sur., 2013).

Pretpostavljeni mehanizam u pozadini bolesti je aktivacija sinovijalnih fibroblasta, koji su izrazito osjetljivi na proupalne citokine kao što su interleukin-1 (IL-1), faktor nekroze tumora (TNF- α) i interleukin 6 (IL-6), putem Toll-like receptora (TLRs) koji prepoznaju različite egzogene ligande, ali dolazi i do prepoznavanja određenih vlastitih proteinskih molekula koje kod zdravih osoba nisu prepoznate od strane imunološkog sustava ili ostaju zaštićene u neoštećenoj sinovijalnoj mebrani, za razliku od pojedinaca s RA. Aktivacijom TLR2 receptora sinovijalnih fibroblasta dolazi do indukcije citokina poput IL-6, metaloproteinaza matriksa, adhezijskih molekula i velikog broja kemokina što zajedno dovodi do pojačane destrukcije tkiva. Endogeni ligandi koji se smatraju posebno važnima za patologiju RA su proteini toplinskog šoka, fragmenti fibrinogena m hijaluronski oligosaharidi i anti-DNA kompleksi. Tom aktivacijom sinovijalnih fibroblasta dolazi do otpuštanja brojnih citokina i kemokina koji promoviraju migraciju i infiltraciju stanica imunskog sustava te dolazi do oslobađanja vlastitih proteina, tzv. autoantigena koje imunski sustav prepoznaje kao strane. Antigen prezentirajuće stanice, kao što su dendritične stanice i B limfociti, migriraju prema limfnim čvorovima te prezentiraju te autoantigene koji onda budu prepoznati od strane T limfocita čime dolazi do produkcije upalnih citokina, posebice interferona gama (IFN γ) čime se upala pojačava. Jedan od najčešće opisivanih autoantigena jesu autoantitijela protiv citruliniranih proteina (ACPAs)

koja mogu prodrijeti u sinoviju i stupiti u interakciju s rezidentnim imunskim stanicama poput mastocita, neutrofila i monocita, a prijanjanjem na citrulinirane epitope u sinoviji direktno aktivirati osteoklaste i sinovijalne fibroblaste (Dong i sur., 2018).

Tablica 3. Autoantigeni u reumatoidnom artritisu (preuzeto iz Rich i sur., 2013)

Utvrđeno	T ili B stanica	Molekularna specifičnost	Test
Imunoglobulin G	B	Fc regija humanog IgG	RF
Ciklički peptidi	B	Citrulinirani peptidi	ACPA
Fibrin	B	Epitopi α i β lanca	U istraživanju
Fibrinogen	Obje	Višestruki epitopi	U istraživanju
Enolaza	B	CEP-1 prevladava	U istraživanju
Vimentin	B	Citrulinirani vimentin	MCV*
Kolagen II	Obje	Višestruki epitopi	U istraživanju
HnRNPA2**	Obje	Višestruki epitopi	U istraživanju
Agrekan	Obje	Višestruki epitopi	U istraživanju
HCgp-39***	Obje	Višestruki epitopi	U istraživanju
Glukoza-6-fosfat izomeraza	Obje	Višestruki epitopi	U istraživanju
*MCV - srednji volumen eritrocita (eng. Mean Corpuscular Volume)			
**HnRNPA2 - heterogeni nuklearni ribonukleoprotein A2 (eng. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2)			
***HCgp-39 - glikoprotein 39 ljudske hrskavice (eng. human cartilage glycoprotein 39)			



Slika 5. Produkcija ACPA i manifestacija učinka u imunološkom odgovoru (preuzeto i prilagođeno prema Dong i sur., 2018)

Iako imunopatološki mehanizam bolesti nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavka je da se radi o međudjelovanju urođene i stečene imunosti te da ključnu ulogu igraju T i B limfociti, makrofagi, neutrofil i sinovijalni fibroblasti (Scott i sur., 2011). Makrofagi i njihovi prekursori monociti djeluju lokalno, infiltracijom sinovijalne membrane, i sistemski kroz produkciju klasičnih RA proupalnih citokina IL-1 i TNF- α . Antigenom posredovani odgovor T-stanica ima važnu ulogu u inicijaciji upalnog odgovora, a također mogu djelovati i neovisno o antigenu tako da potiču upalni odgovor aktivacijom monocita/makrofaga koji onda luče proupalne citokine. Nedavna istraživanja pokazuju da bi važnu ulogu mogle imati i T helperske stanice Th 17 preko produkcije IL-17 koji dovodi do aktivacije osteoklasta i resorpcije kostiju. B limfociti imaju višestruke funkcije u reumatoidnom artritisu; mogu djelovati kao antigen prezentirajuće stanice, prezentirajući antigene putem MHC molekula klase II T limfocitima čime ih aktiviraju što posljedično dovodi do aktivacije makrofaga i produkcije TNF- α . Mogu i sami lučiti proupalne citokine i kemokine aktivacijom putem Toll-like receptora, također su odgovorni za produkciju autoantitijela poput reumatoidnog faktora i ACPA koji formiraju imuno komplekse. Sinovijalni fibroblasti u sinovijalnoj membrani gdje imaju jedinstveni fenotip s agresivnim i invazivnim svojstvima; oni pokreću eroziju hrskavice produkcijom metaloproteinaza matriksa te su

dominantni izvori IL-6 (Scott i sur., 2011). Sve se veća važnost pridaje neutrofilima za koje se vjeruje da nisu uključeni samo u odgovor urođene imunosti, već da imaju ključnu ulogu u patogenezi i progresiji RA, poticanjem migracije imunskih stanica, abnormalnom upalnom aktivnošću, poticanjem procesa koji dovode do oksidativnog stresa stanica, čak i aktivacijom trombocita i trombina što sve zajedno potiče sistemsku upalu i posljedično destrukciju zglobova (Cecchi i sur., 2018).

Što se tiče citokina, glavni citokini koje luče T limfociti su IFN γ i IL-17 koji djeluje u sinergiji s IL-1 i TNF- α inducirajući produkciju metaloproteinaza te aktivaciju osteoklasta. IL-17 također amplificira učinak IL-1 na sinovijalnu membranu. Najvažniju ulogu u patogenezi bolesti ipak nose citokini koje luče makrofagi i sinovijalni fibroblasti i oni su u sinovijalnoj membrani prisutni u izobilju, a najvažniji su IL-1, TNF- α i IL-6. IL-1 je jedan od primarnih citokina kojeg luče sinovijalni makrofagi te ostvaruje brojne biološke učinke uključujući sintezu prostaglandina, kolagenaza, stimulaciju fibroblasta i kemotaksiju B i T limfocita. Iako se smatra jednim od ključnih u patogenezi, terapija usmjerena na IL-1 zasada nije se pokazala previše uspješnom. TNF- α je još jedan izrazito važan citokin u patogenezi RA, koji je obilno prisutan u zglobnim područjima, kao i u cirkulaciji, a djeluje tako da stimulira kolagenazu i prostaglandin E2, inducira resorpciju kosti, inhibira koštanu izgradnju i stimulira resorpciju proteoglikana. Zajedno s IL-1 povećava produkciju citokina, stvaranje i ekspresiju adhezijskih molekula te sintezu metaloproteinaza. IL-6 također ima širok raspon učinaka; on je primarni regulator odgovora akutne faze i odgovoran je za sistemske karakteristike RA, kao što su umor i kognitivna disfunkcija (Venuturupalli, 2017).

Nekoliko je signalnih puteva uključeno u aktivaciju RA, jedan od njih je posredovan hipoksijom inducibilnim čimbenicima, glavnim regulatorom homeostaze kisika, čija je ekspresija u sinovijalnoj membrani povećana u RA. Njegova prekomjerna ekspresija dovodi do pojačane aktivacije Th1 i Th17 limfocita i posljedičnog lučenja IFN γ i IL-17. Homeostaza kisika je u RA narušena, u upaljenom zglobu vlada stanje duboke hipoksije s tkivnom razinom pO₂ 0,46%. To hipoksično stanje dovodi do pojačane potrebe stanica za energijom što rezultira metaboličkom promjenom iz oksidativne fosforilacije u sada preferiranu glikolizu koja znatno manje energetski učinkovita u usporedbi s oksidativnom fosforilacijom, generirajući 2 ATP molekule, za razliku od 36 ATP molekula, generiranih iz svake molekula glukoze s oksidativnom fosforilacijom. Ova promjena je zapažena i kod karcinoma i još nekih upalnih bolesti, a zasada se pretpostavlja da nastaje zbog adaptacije organizma na nepovoljnu imunološku okolinu. NF- κ B je drugi ključni transkripcijski faktor u RA; taj signalni put

kontroliran je inhibitorom NF- κ B (IkB) kinaze (IKK) i njegova razgradnja inducira NF- κ B (IkB) kinaza (IKK), čija razgradnja inducira nuklearnu translokaciju NF- κ B i povećanu transkripciju proupalnih citokina, anti-apoptotičnih medijatora i HIF-a. Sljedeći signalni put, koji je jedna od novijih meta terapije za RA, je JAK-STAT signalni put; vezanjem citokina na membranske receptore, intracelularne molekule JAK-a (Janus kinaza) se fosforiliraju i formiraju homodimere što rezultira fosforilacijom STAT-a (eng. Signal Transducer and Activator of Transcription) koji migrira u jezgru i aktivira transkripciju proupalnih gena (Veale i sur., 2017).

1.5. DIJAGNOSTIKA I KLINIČKA SLIKA

Reumatoidni artritis je bolest širokog kliničkog spektra koju je teško dijagnosticirati u ranoj fazi bolesti, obzirom da su kod pacijenata prisutni nespecifični sistemski simptomi kao što su slabost, gubitak tjelesne težine i povišena tjelesna temperatura, uz popratnu bol, ukočenosti i oticanje jednog ili više zglobova. Obično su najprije zahvaćeni mali zglobovi ruku, zapešća i stopala, najčešće na simetričan način, ali može biti uključen svaki sinovijalni zglob. Postoje tri vrste kliničke slike u kojima se većina slučajeva RA može prepoznati, a to su:

- a) Kronični progresivni oblik u kojem bolest počinje s minimalnim brojem zahvaćenih zglobova, a zatim polagano napreduje tijekom godina te zahvaća sve veći broj zglobova s ozbiljnim funkcionalnim ograničenjima. To je najčešći obrazac.
- b) Isprekidan tijek bolesti naglašen akutnim epizodama artritisa s razdobljima remisije između njih.
- c) Nagli nastup bolesti s višestruko zahvaćenim zglobovima i akutnim sinovitisom koji može proći u djelomičnoj remisiji nakon tri godine. Ovaj obrazac RA je češće viđen kod razvoja RA u starijih pacijenata (Henderson i sur., 1995).

Dijagnostički kriteriji su se mijenjali nekoliko puta kroz povijest, a prvi puta su postavljeni 1956. godine od strane Američkog reumatskog udruženja (ARA – eng. American Rheumatism Association). Iako nazvani "dijagnostički kriteriji", potvrđeno je da ti kriteriji nisu bili dijagnostički alat već skup klasifikacijskih kriterija, kako bi se olakšale usporedbe između skupina pacijenata s RA i kao pomoć za epidemiološka istraživanja. Opisane su tri razine sigurnosti: definitivan i vjerojatan RA (namijenjen proučavanju tijeka, karakteristika i liječenje

RA) i mogući RA (namijenjen istraživanju ranih atipičnih slučajeva), a kriteriji su uspostavljeni na temelju iskustva pet članova odbora koji su skupili 332 slučaja i kontrola od 19 gradova diljem Sjedinjenih Država i Kanade. Karakteristike bolesti su tada odabrane tako da su pokazivale visoku specifičnost (za određeni / vjerojatni RA) ili visoku osjetljivost (za mogući RA). Nakon naknadne rasprave odbor je odlučio da je ti kriteriji nisu bili dovoljno rigorozni. Naknadna revizija, poznata kao ARA dijagnostički kriteriji za RA iz 1958. godine, usvojena je i korištena niz godina diljem svijeta, a uključivala je i novu, četvrtu kategoriju klasičnog RA (7 od 11 zadovoljenih kriterija u trajanju od najmanje 6 tjedana). Zahtjev za definitivni RA iznosio je najmanje 5 navedenih simptoma u trajanju od 6 tjedana, za vjerojatni RA najmanje 3 navedena simptoma u trajanju od 6 tjedana, a mogući RA barem 2 simptoma u trajanju od tri tjedna. Također je postojala lista kriterija isključenja, a niti jedan od tih simptoma nije smio biti prisutan za postavljanje dijagnoze bilo koje od postojećih četiri kategorija za RA. To je posljedično značilo da pojedincu ne može biti dijagnosticirana više od jedne reumatske bolesti (Hochberg i sur., 2008).

Tablica 4. Lista ARA dijagnostičkih kriterija za RA iz 1958.g. i lista ekskluzija
(preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

Lista kriterija
1. Jutarnja ukočenost
2. Bol/osjetljivost tokom pokreta, barem jednog zgloba (pregledano od strane liječnika)
3. Oteknuće barem jednog zgloba (pregledano od strane liječnika)
4. Oteknuće barem još jednog zgloba unutar tri mjeseca (pregledano od strane liječnika)
5. Simetrično oteknuće zglobova
6. Supkutani noduli preko koštanih izbočina, na površini ekstenzora
7. Rendgenske promjene tipične za RA (moraju uključivati barem koštanu dekalifikaciju lokaliziranu ili najveću oko uključenih zglobova)
8. Pozitivan test aglutinacije (dokazivanje RF bilo kojim testom, koji je u dva laboratorija bio pozitivan u ne više od 5% normalnih kontrola)
9. Minimalan ugrušak mucina iz sinovijalne tekućine
10. Karakteristične histološke promjene u sinovijalnoj membrani; ≥ 3 (hipertrofija, proliferacija površinskih sinovijalnih stanica, infiltracija kroničnih upalnih stanica s tendencijom formiranja limfoidnih folikula, odlaganje fibrina površinski ili unutar stanice, žarišta nekroze stanica)
11. Žarišta nekroze stanica

Lista ekskluzija

1. Osip tipičan za SLE (distribucija u obliku leptira)
2. Visoke koncentracije LE (eng. Lupus Erythematosus cell) stanica - neutrofilni ili makrofagi koji su fagocitirali denaturirani nuklearni materijal druge stanice
3. Histološki dokazi za poliartritis nodosa
4. Slabost mišića vrata i trupa
5. Određena skleroderma, ne ograničena na prste
6. Klinička slika karakteristična za reumatsku groznicu
7. Klinička slika karakteristična za giht
8. Talog kristala mokraćne kiseline
9. Klinička slika karakteristična za akutni infektivni artritis bakterijskog ili virusnog porijekla
10. Bacili tuberkuloze u zglobovima ili histološki dokaz tuberkuloze zglobova
11. Klinička slika karakteristična za Reiterov sindrom
12. . Klinička slika karakteristična za sindrom smrznutog ramena
13. . Klinička slika karakteristična za hipertrofična osteoartropatiju
14. Klinička slika karakteristična za neuropatija s kondenzacijom i razaranjem kostiju zahvaćenih zglobova
15. Prisutnost homogentizinske kiseline u mokraći
16. Histološki dokazi sarkoidoze
17. Multipli mijelom
18. Karakteristične kožne lezije nodoznog eritema
19. Leukemija ili limfom
20. Agamaglobulinemija

Ti kriteriji su nekoliko puta revidirani, prvi puta na simpoziju održanome u Rimu 1961.godine od strane Vijeća za međunarodne medicinske znanosti (CIOMS – eng. Council for International Organizations of Medical Sciences). Njihov prijedlog bilo je uklanjanje posljednja tri simptoma s liste kriterija za RA, jer su smatrani nepraktičnima za procjenu; pogotovo za svrhu epidemioloških studija, te je na listu isključivih čimbenika dodan ankilozantni spondilitis. Ti revidirani kriteriji nazvani su Rimskim kriterijima i uključivali su dvije kategorije; definitivni RA i vjerojatni RA.

Sljedeća revizija napravljena je 1966. godine u New Yorku i poznata je pod nazivom „New York Criteria“ s ciljem poboljšanja specifičnosti i osjetljivosti kriterija iz 1958.godine i precizne distinkcije RA od osteoartritisa. Rađen je kao proširenje formata Rimskih kriterija iz 1961.godine. Ovaj set kriterija postavljen je isključivo za epidemiološke svrhe, a imao je nekoliko mana, od kojih je glavna to što nije navedeno koliko je kriterija potrebno ispuniti za dijagnozu RA (Hochberg i sur., 2008).

1987. godine predložene su nove nadopune dosadašnjih kriterija, u kojima je sudjelovalo 41 reumatologa sa sveučilišta i privatnih ordinacija, a prikupljeni su podaci od 262 pacijenata s RA i 262 kontrolnih slučajeva koji su u dijagnozi imali bolesti poput osteoartritisa, fibromijalgije i lupusa. Novi kriteriji bili su poznati pod nazivom ACR (American College of Rheumatology) kriteriji te su imali brojne sličnosti s onima iz 1958.godine; glavna sličnost

odnosila se na detekciju pacijenata s aktivnim oblikom RA, obzirom da je jedan od kriterija bila aktivna upala zglobova, a ne prošla oštećenja. Smatrano je da su novi kriteriji specifičniji u odnosu na one iz 1958.godine, ali manje osjetljivosti i nazvani su klasifikacijskim, a ne dijagnostičkim kriterijima (Hochberg i sur., 2008).

Tablica 5. Revidirani AR kriteriji iz 1987.g. (preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

1. Jutarnja ukočenost	Ukočenost u i oko zglobova, u trajanju od sat vremena do maksimalnog poboljšanja
2. Artritis tri ili više zglobnih regija	Oteknuće mekog tkiva (pregledano od strane liječnika), prisutni istovremeno barem 6 tjedana
3. Artritis zglobova ruku	Oteknuće interfalangealnih i metakarpofalangealnih zglobova prisutno barem 6 tjedana
4. Simetrični artritis	Istovremena zahvaćenost iste zglobne regije s obje strane tijela u trajanju od najmanje 6 tjedana
5. Reumatoidni noduli	Supkutani noduli preko koštanih izbočina, na površini ekstenzora (pregledano od strane liječnika)
6. Reumatoidni faktor	Detektiran metodom pozitivnom u ne više od 5% normalnih kontrola
7. Radiografske promjene	Mora uključivati erozije i definitivnu dekalifikaciju lokaliziranu oko zahvaćenih zglobova
<i>* Za klasifikaciju RA moraju biti zadovoljena minimalno 4 kriterija</i>	

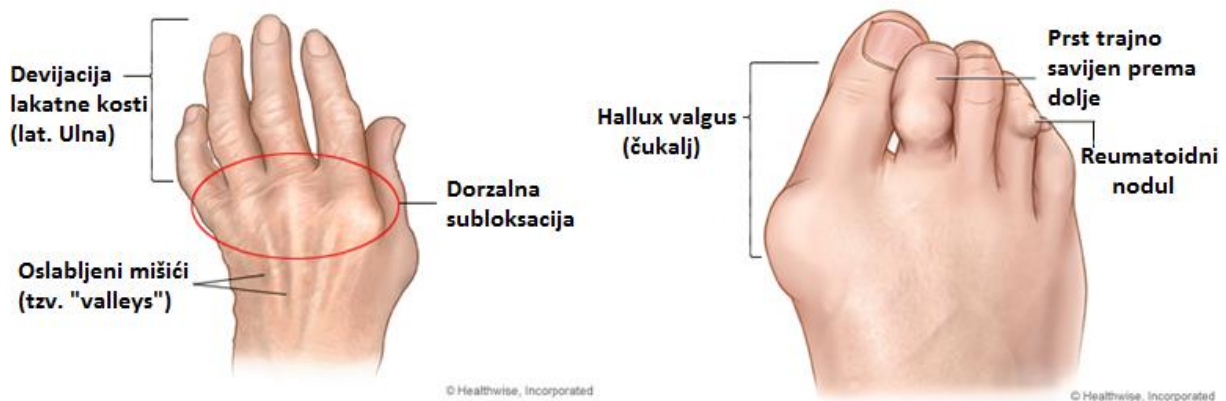
Najvećom manom kriterija iz 1987.godine smatrana je nemogućnost prepoznavanja inaktivne ili rane faze bolesti pa je 2010. godine suradnjom Američkog koledža za reumatologiju (ACR) i Europske lige protiv reumatizma (EULAR – eng. European League Against Rheumatism) izrađena nova lista kriterija koja se i danas koristi u dijagnostici RA. Lista se temelji na rezultatu oko četiri domene, uključujući stupanj uključenosti zglobova (0–5 bodova), serologija (0–3) koja uključuje RF ili ACPA i ponderira se prema razini antitijela, trajanje sinovitisa (0-1) i reaktanti akutne faze (0-1), gdje rezultat od 6 ili više ukazuje na rano stanje bolesti (Rich i sur., 2013).

Tablica 6. ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji iz 2010.g. (preuzeto iz Rich i sur., 2013)

Domena	Rezultat
Zahvaćenost zglobova (0-5)	
1 srednji/veliki zglob	0
2-10 srednjih/velikih zglobova	1
1-3 mala zgloba	2
4-10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (barem 1 mali zglob)	5
Serološka dijagnostika (0-3)	
Ni RF ni ACPA pozitivni (\leq ULN)	0
Barem jedan test s niskim pozitivnim titrom ($>1\geq 3xULN$)	2
Barem jedan test s visokim poz.titrom ($>3xULN$)	3
Trajanje sinovitisa (0-1)	
< 6 tjedana	0
\geq 6 tjedana	1
Reaktanti akutne faze (0-1)	
Ni ESR ni CRP povećani	0
Povećani ESR ili CRP	1
UKUPNO (\geq 6 upućuje na definitivni RA)	/
ULN - gornja granična vrijednost (eng. Upper Limit of Normal) ESR - brzina sedimentacije eritrocita (eng. erythrocyte sedimentation rate)	

Novi kriteriji stavili su naglasak na laboratorijsku dijagnostiku, iako ni jedan od tih parametara nije isključiv za RA. U većini slučajeva RA dolazi do povišenih vrijednosti sedimentacije eritrocita (obično <50 mm / hr) i C-reaktivnog proteina te prisutnosti reumatoidnog faktora i ACPA u serumu. Prisutnost RF je snažan predskazivač razvoja erozije, ali je relativno nespecifičan; u serumu je prisutan i kod ostalih kroničnih upalnih stanja, kao što je npr. lupus, te je također pronađen u serumu kod 5% zdrave populacije. Otkriće ACPA (autoantitijela protiv citruliniranih proteina) imalo je snažan utjecaj na dijagnostiku RA, danas se ACPA smatraju boljim pokazateljem mogućeg RA, ali se također radi o čimbeniku koji nije specifičan za RA, već za upalu općenito. Ipak, vrijednosti od 70 do 80% za osjetljivost i 95 do 98% za specifičnost ukazuju na veću specifičnost za RA u usporedbi s RF. Također, istraživanja su pokazala da je ACPA, u odnosu na RF, snažnije u korelaciji s erozijom kostiju i zglobova, dok je slabija korelacija sa sistemskim značajkama bolesti (Hochberg i sur., 2008). ACPA nastaju u upalnim stanjima kao posljedica posttranslacijske modifikacije, pri povišenim koncentracijama kalcijevih iona, djelovanjem enzima peptidil-arginin deaminaze (PAD) kojeg eksprimiraju neutrofili i makrofagi u upaljenoj sinovijalnoj membrani.

U dijagnostici RA važnu ulogu kroz povijest imala je radiografija, koja se i danas koristi za evaluaciju RA te služi kao robusna mjera za procjenu efektivnosti terapije u terapijskim ispitivanjima čiji je primarni fokus kvantitativna mjera oštećenja. Danas se prednost daje metodama ultrazvuka i magnetne rezonance, obzirom na njihovu mogućnost detekcije ranih oštećenja koja nisu vidljiva radiografijom te slabiju osjetljivost radiografije prema ultrazvučnoj metodi i MRI, posebice za meka tkiva.

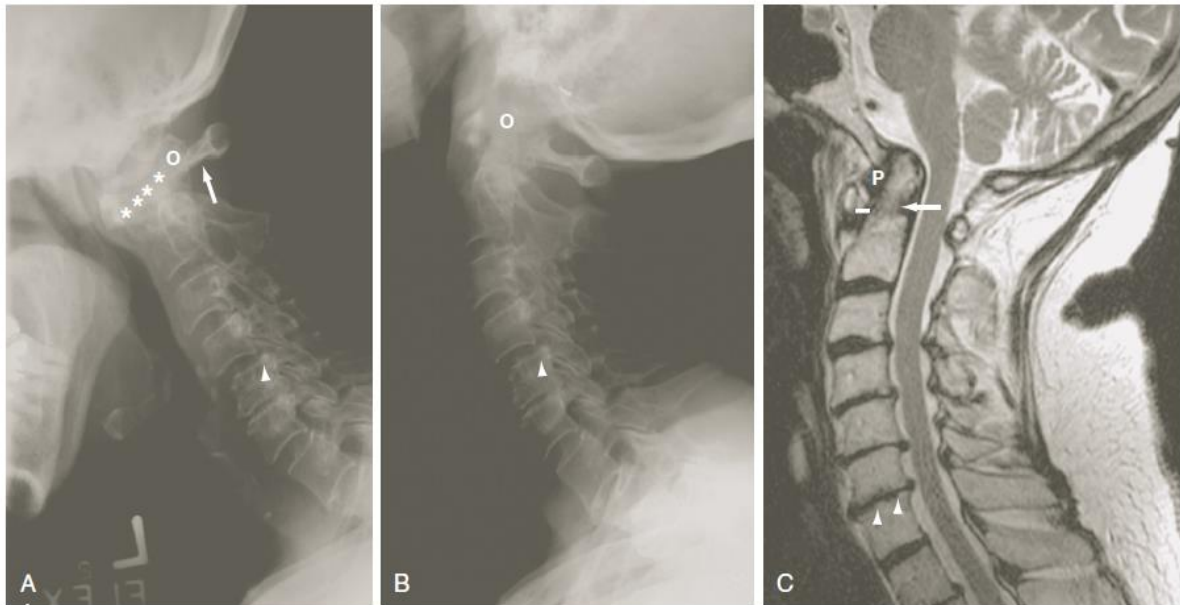


Slika 6. Deformiteti na rukama i stopalima u pacijenata s RA (preuzeto sa <https://myhealth.alberta.ca>)

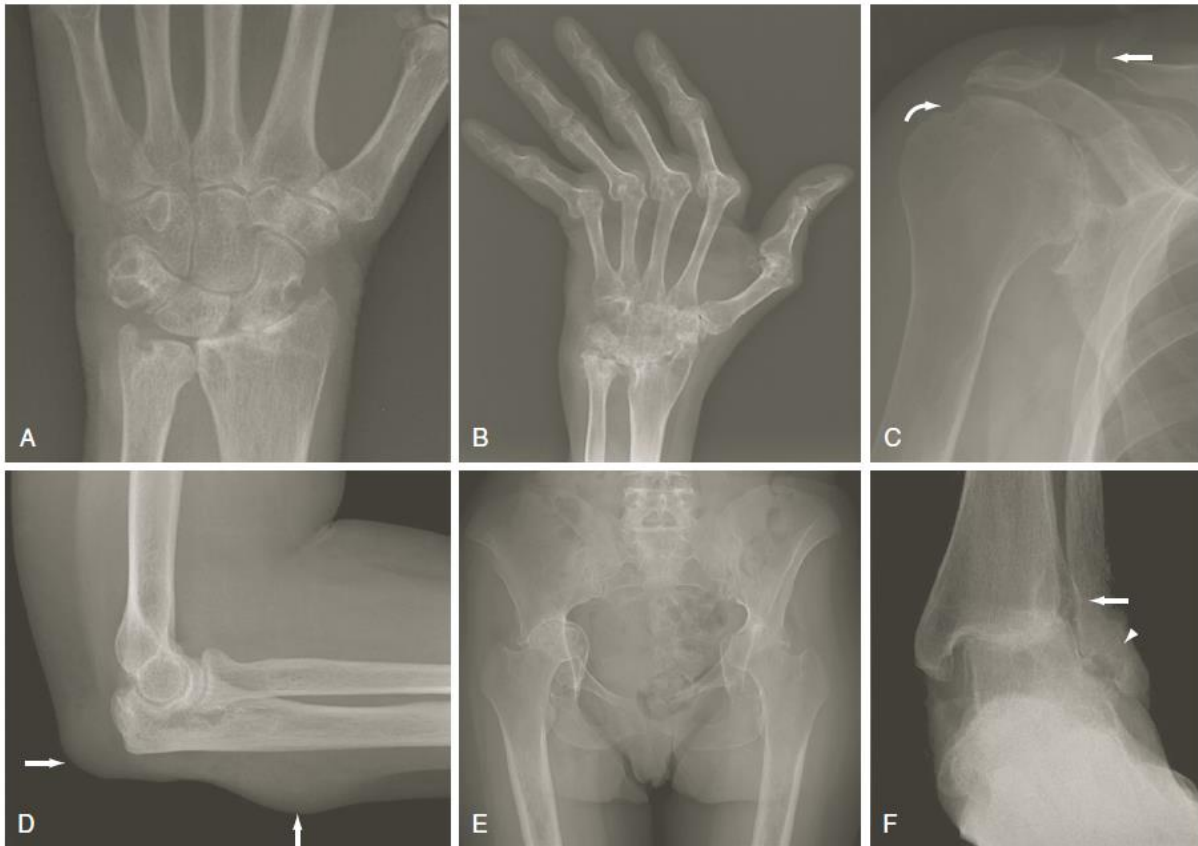
Bolest se javlja kao simetrični poliartritis, koji obično počinje periferno te se širi proksimalno, a početak može biti akutan, kada se pacijent jedno jutro budi sa oteknutim i ukočenim zlobovima ili podmukao sa tegobama poput umora, gubitka apetita, subfebrilnim temperaturama i nesanicom.

Zahvaćeni zglobovi pokazuju znakove upale: bol, oteklinu, toplinu, gubitak funkcije i ponekad eritem. Zglobovi ruke i zapešća su obično prvi zahvaćeni, posebno proksimalni interfalangealni (PIP) i metakarpofalangealni zglobovi (MCP) te metakarpofalangealni zglobovi stopala. Distalni interfalangealni zglobovi (DIP) nisu gotovo nikad zahvaćeni reumatoidnim artritisom. Erozijska kosti je karakteristična značajka RA koja se obično pojavljuje prvo na rubovima zgloba, a te erozivne promjene su dobar pokazatelj agresivnosti artritisa. U velikim zglobovima, sinovijalna proliferacija može biti vrlo ozbiljna prije nego što se radiografijom otkrije erozija kostiju. To je osobito izraženo u koljenu, gdje se bol i oteklina uzrokovana artritisom javljaju mnogo prije pojave erozije. Simetrična oteklina mekih tkiva oko malih zglobova šaka ili stopala često je prvi klinički znak RA, uzrokovana sinovijalnom proliferacijom i periartikularnom

upalom. Uključenost vratne kralježnice je česta u RA i pojavljuje se uglavnom nakon nekoliko godina bolesti kod RF seropozitivnih pacijenata, a može uzrokovati jaku bol, nestabilnost i, naposljetku, kompresiju kralježnične moždine. Najviše je pogođena gornja cervikalna regija (Firestein i sur., 2017).



Slika 7. Vratna kralježnica u RA (radiografija i MRI) (preuzeto iz Firestein i sur., 2017)



Slika 8. Radiografske snimke pacijenta s RA (preuzeto iz Firestein i sur., 2017)

Od ostalih popratnih simptoma i stanja javljaju se noduli, najviše na području laktova i zglobova prstiju, zatim hematološke abnormalnosti; anemija kao posljedica slabijeg iskorištenja željeza, limfadenopatija i trombocitoza koja je karakteristična kod sistemskih upala te stupanj trombocitoze može potencijalno upućivati na broj zahvaćenih zglobova. Zatim se može javiti Feltyjev sindrom koji se definira kao RA u kombinaciji sa splenomegalijom i leukopenijom, onda hepatičke abnormalnosti koje se dovede u normalu suprimiranjem upale lijekovima, a zapaženo je i više slučajeva razvoja sekundarnog Sjögrenovog sindroma. Pluća su često zahvaćena, posebice kod muškaraca, u obliku parenhimskih plućnih čvorova koji su općenito asimptomatski. Akutni i kronični mehanizmi upale u pozadini RA mogu mehanizmima vaskulitisa, fibroze i formiranjem nodula dovesti do srčanih oboljenja, najčešće do perikarditisa. Zahvaćeni mogu biti i mišići čija je slabost u RA obično posljedica atrofije mišića uslijed upale zglobova, a kod najmanje 10% pacijenata javljaju se i problemi s očima, najčešće u obliku suhog keratokonjuktivitisa (Firestein i sur., 2017).

Tablica 7. Stopa incidencije ekstraartikularnih stanja koja se javljaju u pacijenata s RA
(preuzeto iz Firestein i sur., 2017)

Ekstrartikularne manifestacije	30-god. kumulativna incidencija (%)
Perikarditis	10.9
Pleuritis	9.4
Kožni vaskulitis	5.1
Neuropatija povezana s vaskulitisom	2.8
Feltyjev sindrom	2.7
Skleritis	1.0
Episkleritis	0.8
Glomerulonefritis	2.9
Amiloidoza	1.0
Sekundarni Sjögrenov sindrom	17.1
Plućna fibroza	9.4
Bronhiolitis	1.2
Supkutani reumatoidni noduli	39.4

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Reumatoidni artritis je kronična, progresivna bolest koja dovodi do smanjene kvalitete života. U pacijenata koji ne reagiraju na propisanu terapiju, ili su slabo adherentni, može doći i do takvih tegoba koje zahtijevaju operativne zahvate kako bi se omogućila funkcionalnost, a posljedično dolazi i do izostanka s posla te samim time i smanjenih prihoda. Brojni, već navedeni, komorbiditeti koji se javljaju također dovode do smanjene kvalitete života te predstavljaju teret za samog pacijenta i njegovu obitelj, ali i za zdravstveni sustav. Zbog brojnih komplikacija i komorbiditeta koje sa sobom nosi ova bolest, potrebno je uložiti veliki trud u istraživanja novih terapijskih mogućnosti i potencijalne prevencije bolesti, obzirom na porast incidencije RA. Od novih lijekova očekuje se učinkovitost dosadašnje terapije, ali uz manji profil nuspojava i što je mogući dugotrajniji i bolji odgovor, što bi utjecalo na kvalitetu života pacijenta i njegove obitelji, ali i na veću adherentnost. Cilj ovog teorijskog diplomskog rada je istražiti o samoj bolesti te koje sve mogućnosti liječenja postoje, uključujući i nove terapijske mogućnosti.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura koja uključuje udžbenike iz farmakologije, reumatologije, patofiziologije i imunologije. Osim knjiga, tijekom izrade rada proučeno je nekoliko desetaka znanstvenih radova iz bibliografskih baza, uključujući PubMed, ScienceDirect, Medline i Medscape. Pregled je rađen prema ključnim riječima (*rheumatoid arthritis, pathophysiology of rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis epidemiology, immunology of rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis therapy, biologic agents in rheumatoid arthritis, diagnostics of rheumatoid arthritis,...*).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. LIJEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA

Tijekom posljednja dva desetljeća došlo je do drastične promjene paradigme u terapiji RA od kontrole simptoma do kontrole procesa bolesti. Ovaj pomak nastao je zbog sve većeg uvažavanja poveznice između upale zglobova i razaranja zglobova, kao i razvoja tehnologije snimanja koja je dokumentirala dokaze o erozivnim promjenama u prvih 6-12 mjeseci bolesti. Tradicionalni "go-low, go-slow" režimi 1970-ih i 1980-ih uključivali su primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), nakon čega je uslijedilo uvođenje antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (eng. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) samo u slučaju već vidljivih destruktivnih posljedica bolesti. Kroz prošlost je monoterapija bila norma; iako je ova strategija još uvijek prikladna za bolesnike s blagim oblikom bolesti, sadašnja praksa uglavnom preferira agresivnu kombinacijsku terapiju (dva ili više konvencionalnih DMARD) od samog početka za bolesnike s lošim prognostičkim čimbenicima, s preferencijom za brže djelujuće DMARDs, kao što su metotreksat, leflunomid i sulfasalazin (3-6 tjedana) u odnosu na sporije djelujuće hidroklorokin, zlato i D-penicilamin (početak 3-6 mjeseci), ali uz dodatak niske doze prednizolona (<10 mg / dan). Krenuti s monoterapijom ili odmah s kombinacijom lijekova trenutna je tema velikog broja kliničkih ispitivanja. Većina istraživanja pokazala je da se bolji odgovor na terapiju i remisija bolesti postiže što ranijim uvođenjem kombinacije lijekova, a razlog tome je ciljanje različitih patogenih putova od strane različitih agenata (Rich i sur., 2013). Cilj terapije je olakšanje simptoma i usporavanje progresije bolesti, odnosno postizanje remisije ili bolesti niske aktivnosti.

4.1.1. NSAID (eng. nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

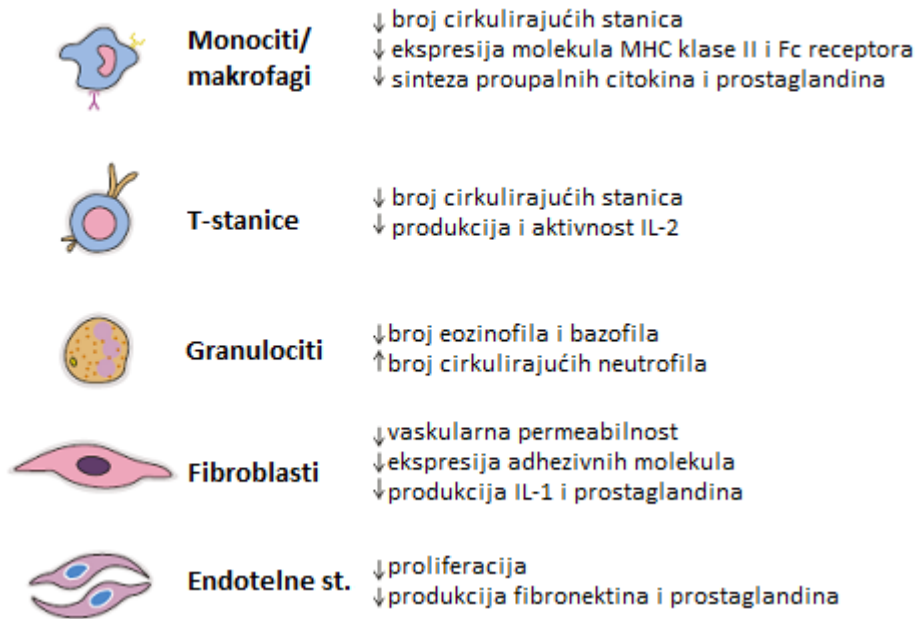
Protuupalno djelovanje nesteroidnih protuupalnih lijekova temelji se na inhibiciji ciklooksigenaze, ključnog enzima u sintezi prostaglandina. Ciklooksigenaza-1 je eksprimirana u normalnom tkivu, dok je ciklooksigenaza-2 (COX-2) eksprimirana samo u stanju upale. Većina ovih lijekova ne djeluje selektivno, osim koksiba koji su selektivni COX-2 inhibitori. NSAID i koksibi olakšavaju bol i ukočenost te poboljšavaju fizičku funkciju u bolesnika s RA. U prošlosti su bili lijek izbora za liječenje RA, ali dokazane su brojne nuspojave njihove dugotrajne primjene, od kojih su najvažnije gastrointestinalna, kardiovaskularna i renalna toksičnost. Danas se iz tog razloga koriste samo povremeno kao dodatak standardnom režimu

kod pacijenata koji ne osjećaju dovoljno olakšanje svojom standardnom terapijom (Hochberg i sur., 2008).

4.1.2. GLUKOKORTIKOSTERODI

Glukokortikosteroidi spadaju u skupinu steroidnih hormona koje luči kora nadbubrežne žlijezde. Prvi koji je izoliran 1935. bio je endogeni hormon kortizon te je sintetiziran 1944.god. i nakon toga je postao dostupan za kliničku uporabu. Najčešće primjenjivani za liječenje RA su kortizon, prednizon i prednizolon. Oni s keto skupinom na položaju 11 steroidne strukture, kao što su kortizon i prednizon, su prohormoni koji se djelovanjem enzima 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze moraju reducirati u njihov 11-hidroksi oblik; kortizol i prednizolon, kako bi postali biološki aktivni. Stoga je za bolesnike s oštećenjem jetre potrebno prepisati prednizolon umjesto prednizona. Antiinflamatorni učinci su posredovani bilo izravnim vezanjem glukokortikoida ili glukokortikoidnog receptorskog kompleksa na elemente koji odgovaraju na glukokortikoid u promotorskoj regiji gena, ili interakcijom ovog kompleksa s drugim transkripcijskim faktorima, posebno aktivirajući protein-1 ili NF- κ B. Glukokortikoidi inhibiraju mnoge molekule povezane s upalima kao što su citokini, kemokini, metaboliti arahidonske kiseline i adhezijske molekule (Wongrakpanich i sur., 2018). Trenutno se najčešće koriste zajedno s DMARD-ovima kao dio inicijalne "indukcijske" terapije kako bi se postigla brza kontrola nad RA, a zatim se njihova doza reducira kako počinje djelovanje DMARD-a. Najnoviji podaci pokazali su da pacijenti čije je liječenje započeto kombinacijom metotreksata i prednizona imaju bolje rezultate nego pacijenti koji su uzimali samo metotreksat (Firestein i sur., 2017). Neuspješna redukcija doze ili barem smanjenje na "prihvatljivo" nisku dozu je snažan pokazatelj da trenutni DMARD režim ne funkcionira. Dugotrajna primjena doze prednizona veća od 7,5 do 10 mg na dan ukazuje na to da terapiju DMARD-ovima treba pojačati. Važno je da se glukokortikoidi gotovo nikada ne bi trebali koristiti za liječenje RA bez istodobne primjene DMARD, a ako se već primjenjuju samostalno da to bude samo dok se ne postigne zadovoljavajući odgovor na određeni DMARD. Mogu se primjenjivati i u obliku intraartikularnih injekcija kod izolirane upale pojedinog zgloba, ali prečesta primjena može dovesti do pojačane erozije tkiva (preporučuje se da se intraartikularne injekcije ponavljaju ne češće od jednom svaka 3 do 4 tjedna i da se ne daju više od 4 puta godišnje). Gotovo 60 godina nakon njihovog uvođenja u kliničku praksu, glukokortikoidi još uvijek predstavljaju najvažniju i najčešće korištenu klasu protuupalnih lijekova, njima se više ili manje kontinuirano tretira

Između 25% i 75% bolesnika s RA (Hochberg i sur., 2008). Oni dovode do skoro trenutnog olakšanja simptoma, ali taj učinak je samo privremen, a dugotrajna primjena može dovesti do ozbiljnih nuspojava, primjerice povećane razine glukoze u krvi, osteoporoze, Cushingova sindroma, kardiovaskularnih poremećaja, povećane sklonosti infekcijama te razne dermatološke abnormalnosti.



Slika 9. Imunosupresivni učinci glukokortikosteroida (preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

4.1.3. DMARDs (eng. disease-modifying anti-rheumatic drugs)

Većina kliničara u početku započinje s monoterapijom DMARD. Odluka o tome koji DMARD treba odabrati na razini pojedinačnog pacijenta je složena i u ovom trenutku je jasno da ne postoji jedan pravi odgovor za sve pacijente i sve kliničke situacije. Potrebno je razmotriti mnoge čimbenike, uključujući bolesnikovu aktivnost, komorbiditete i preferencije, relativni trošak za pacijenta i zdravstveni sustav (izravne i neizravne troškove) i želju pacijenta za začecem. S obzirom na sve navedene čimbenike, metotreksat bi trebao bit početni lijek odabira za većinu pacijenata.

Tablica 8. Popis klasičnih antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti

DMARD
Metotreksat
Leflunomid
Sulfasalazin
Tetraciklini
Pripravci zlata
Antimalarici
D-Penicilinamin
Azatioprin
Ciklosporin

Metotreksat je kompetitivni inhibitor dihidrofolat reduktaze, analog je folatne kiseline i kao antimetabolit inhibira sintezu tetrahidrofolne kiseline (aktivni oblik folne kiseline) i posljedično inhibira sintezu nukleinskih kiselina. On je relativno jeftin, učinkovito, dobro se podnosi, poboljšava stopu preživljavanja i što je vrlo važno, temelj je najuspješnijih kombiniranih terapija. Postoje brojni podaci da je anti-TNF terapija mnogo učinkovitija s metotreksatom u kombinaciji, kako u smislu kliničkih tako i radioloških ishoda (Firestein i sur., 2017). Metotreksat se obično daje najprije oralno (početna doza iznosi 7,5 mg te se postupno titrira – povećanje od 2,5 mg svaki tjedan do 25 mg), iako supkutana primjena daje bolji klinički odgovor i veću biodostupnost. U većini slučajeva, doza se treba povišivati prema 25 mg na tjedan za kontrolu bolesti, osim ako postoje kontraindikacije ili problemi s tolerancijom. Većina studija pokazala je da je potrebno do 6 mjeseci za postizanje maksimalne učinkovitosti (Firestein i sur., 2017). Najčešće nuspojave su hepatotoksičnost, supresija koštane srži i oštećenja sluznice koje se manifestira kao ulcerozni stomatitis, leukopenija, trombocitopenija, mučnina i ostali gastrointestinalni poremećaji. Te nuspojave su uglavnom reverzibilne i i prestaju unutar dva tjedna nakon što je pojedinačna doza smanjena ili je primijenjen kalcijev folinat (www.halmed.hr). Obzirom na njegovu hepatotoksičnost i hematotoksičnost preporuča se redovita kontrola jetrenih enzima. Metotreksat stupa u brojne interakcije s lijekovima i to s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (salicilati, indometacin, naproksen, ibuprofen), antibioticima (trimetoprim/sulfometoksazol; trimetoprim djeluje na isti enzim kao metotreksat - dihidrofolat reduktaza, sulfonamidi, penicilini, minociklin, ciprofloksacin), kolhicinom. Kontraindiciran je u trudnoći i za vrijeme dojenje te se svim pacijentima preporuča korištenje

kontracepcije i do 6 mjeseci nakon prestanka terapije. U slučaju neodgovarajućeg terapijskog odgovora na metotreksat, ne preporuča se njegovo izbacivanje i zamjena za drugi DMARD, već dodatak novog DMARDa ili biološkog agensa metotreksatu (Firestein i sur., 2017).

Leflunomid reverzibilno inhibira dihidroorotat dehidrogenazu, korak ograničenja brzine u de novo sintezi pirimidina čime sprječava limfocite da akumuliraju dovoljno pirimidina za sintezu DNA i ima posljedični imunomodulatorni učinak. Preporučena udarna doza je 100 mg dnevno kroz 3 dana, a doza održavanja 20 mg jednom na dan (www.ema.europa.eu/en). Njome se tijekom 6 do 12 mjeseci postiže smanjenje broja upaljenih zglobova i smanjenje bol (Hochberg i sur., 2008). Kao i ostali lijekovi iz skupine leflunomid poboljšava funkcionalnost pacijenata te usporava progresiju bolesti, a studije su pokazale da zajedno s metotreksatom i sulfasalazinom pokazuje smanjenje radiografske progresivnosti u usporedbi s placebo skupinama. Može se primjenjivati u sklopu kombiniranih terapija, najčešće s metotreksatom; ta kombinacija nije pokazala ozbiljnije nuspojave, osim blage povišenosti jetrenih enzima. Što se tiče kombinacije s biološkim agensima, studije nisu pokazale prednosti u odnosu na kombinaciju metotreksata i bioloških lijekova, tako da se leflunomid nalazi u takvom kombinacijskom režimu najčešće u slučaju nepodnošljivosti metotreksata (Hochberg i sur., 2008). Glavne nuspojave leflunomida su mučnina, dermatološke reakcije, hipertenzija i hepatotoksičnost, iako je većina studija pokazala da je incidencija nuspojava manja u usporedbi s drugim lijekovima iz skupine. Kontraindiciran je kod dojilja i trudnica te se preporuča korištenje kontracepcije do 2 godine nakon prestanka korištenja lijeka. Ako nije moguće čekanje onda se upućuje na postupak ispiranja („washout“) nakon prekida terapije leflunomida na način da se primjenjuje kolestiramin 8 g tri puta na dan tijekom 11 dan ili alternativno, 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan tijekom 11 dana (www.halmed.hr). Potrebne su redovite kontrole krvnoga tlaka, krvne slike i jetrenih enzima.

Sulfasalazin je konjugat 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA) i sulfapiridina (SP). Lijek se apsorbira u tankom crijevu i zatim podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji, dolazi do debelog crijeva gdje se djelovanjem crijevne flore na 5-ASA i SP. U ovoj fazi, SP se apsorbira, dok 5-ASA najvećim dijelom ostaje u lumenu debelog crijeva. Polovina SP se metabolizira u jetri hidroksilacijom i acetilacijom, a obzirom na genetske razlike u brzini acetilacije, postoji mogućnost povećane toksičnosti lijeka kod dporih acetilatora (Hochberg i sur., 2008). Sulfapiridin inhibira djelovanje prirodnih stanica ubojica i transformaciju limfocita, dok 5-ASA djeluje protuupalno te je njezino djelovanje važnije za liječenje upalnih bolesti crijeva. Djelovanje je vidljivo nakon 1 do 3 mjeseca, s karakterističnim padom CRP vrijednosti i drugih

indikatora upale (www.halmed.hr). Liječenje se obično započinje s dozom od 500 mg dnevno, s povećanjem od 500 mg svaki tjedan s intervalnom procjenom toksičnosti do ciljne doze, što je tipično između 2000 i 3000 mg dnevno (ili 40 mg/kg/dan). Podijeljene doze ili filmom obloženi oblik a može se upotrijebiti za smanjenje gastrointestinalnih nuspojava. Studije su pokazale da sulfasalazin pridosnosi olakšanje simptoma i upale, ali njegov učinak na progresiju radiografskih erozija nije jasan. Sulfasalazin može smanjiti razinu digoksina i ciklosporina i povećati učinak varfarina. U najčešće nuspojave ubrojaju se mučnina, povraćanje, glavobolja, hemolitička anemija i leukopenija, a preporuka je izbjegavati primjenu u trudnoći osim ako nije neophodno. Prije započinjanja terapije potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku, testove funkcije jetre i funkcije bubrega, te nastaviti kontrolu tokom terapije; svakih par tjedana u prvih 3 mjeseca terapije, a kasnije smanjivati učestalost kontrole.

Tetraciklini (minociklin i doksiciklin) imaju nekoliko mehanizama preko kojih ostvaraju svoj učinak u terapiji RA; smanjuju produkciju prostaglandina, smanjuju kemotaksiju upalnih stanica te reduciraju proizvodnju i aktivnost metaloproteinaza matriksa i kolagenaza čime posljedično smanjuju destrukciju kostiju i hrskavica. Njihov učinak izražen je u ranoj fazi bolesti. U studiji provedenoj sa 46 pacijenata s ranim stadijem RF pozitivnog RA, koji nisu prethodno liječeni, podaci su pokazali da je 65% pacijenata doživjelo poboljšanje od 50% u vidu otečenosti zglobova i trajanju jutarnje ukočenosti u odnosu na placebo skupinu koja je pokazala poboljšanje od 13% tokom razdoblja od 6 mjeseci (Firestein i sur., 2017). Provedena je i studija koja je ispitala kombinaciju niske doze (20 mg dva puta dnevno) doksiciklina i metotreksata te kombinaciju visoke doze (100 mg dva puta dnevno) doksiciklina i metotreksata u tretiranju ranog stadija bolesti. Obje kombinacije pokazale su superiornost u odnosu na monoterapiju metotreksatom. Pretpostavlja se da doksiciklin utječe na crijevnu mikrobiotu tako da pojačava učinkovitost metotreksata. Od nuspojava su najbitnije fotosenzitivnost, vrtoglavica, glavobolja i gastrointestinalne nuspojave. U slučaju razvoja vaskulitisa ili sistemskog eritemskog lupusa potrebno je odmah prekinuti liječenje tetraciklinima. Ne smiju se primjenjivati u trudnica i dojilja.

Pripravci zlata su do 1990. bili dio standardne terapije za RA. Dva su preparata parenteralnog zlata, od kojih svaki sadrži 50% otopinu zlata. Zlatni natrij tiomalat (GSTM) je topljiv u vodi i brzo se apsorbira nakon intramuskularne primjene, dok je zlato natrij tioglukoza (aurotioglukoza, GSTG) u obliku suspenzije u ulju sezamovog sjemena i sporije se apsorbira. Auranofin je spoj zlata formuliran da se primjenjuje oralno, ali je izrazito slabe učinkovitosti. Raspored doziranja za parenteralno zlato počinje s dozom od 10 mg intramuskularno prvog

tjedna. Ako se to dobro podnosi, sljedeća doza je 25 mg u drugom tjednu. U slučaju izostanka nuspojava, sljedeće tjedne doze su 50 mg tjedno. Nakon 20 tjednih injekcija (ukupna kumulativna doza \approx 1000 mg) potrebno je uočiti klinički odgovor, u suprotnome se prekida s terapijom (Hochberg i sur., 2008). Mehanizam djelovanja nije poznat, ali pretpostavlja se da zlato protuupalni učinak ostvaruje djelovanjem na makrofage i otpuštanje citokina u sinoviji. Glavni razlog napuštanja zlata kao terapije za RA je izazivanje nuspojava u 30% do 40% bolesnika. Većina toksičnosti pojavljuje se rano (unatar prve godine terapije), najviše u obliku eozinofilije (10% - 20%). Najčešće nuspojave uključuju mukokutane reakcije (pruritus (30% do 40%), stomatitis/dermatitis (10%), membranski glomerulonefritis s proteinurijom (1% do 3%) i trombocitopenijom (1%). Reakcije nakon ubrizgavanja najčešće se javljaju kod GSTM i uključuju post-injekcijske artralgijske (10% do 15%) i vazomotorne nitritne reakcije (4%).

Antimalarici koji se danas najčešće koriste u RA uključuju hidroklorokin (HCQ) i klorokin (CLQ). Proizvode se na način da je aktivna tvar (zvana baza) vezana za sulfat u slučaju HCQ ili za fosfat u slučaju CLQ. Doze za ova sredstva temelje se na količini aktivnog lijeka i idealnoj tjelesnoj težini. Za HCQ, preporučena dnevna doza je manja od 6,5 mg baze /kg /dan, a za CLQ manje od 3 mg baze / kg /dan na temelju idealne tjelesne težine (Hochberg i sur., 2008). Djeluju tako da interferiraju s prezentacijom antigena i aktivacijom imunološkog odgovora povećanjem pH unutar makrofagnih fagolizosoma. Pokazuju djelotvornost u blagom do umjerenom obliku RA i primarno se koriste u kombinaciji s drugim DMARD lijekovima, ali se mogu koristiti u monoterapiji u bolesnika s blago aktivnim RA bez loših prognostičkih značajki (Amaral, 2016). Antimalarici imaju izvrstan sigurnosni profil. Nuspojave se javljaju kod 10% pacijenata u obliku mučnina, proljeva, nadutosti, grčeva i bolova u abdomenu. Te nuspojave se uglavnom povlače nakon promjene doziranja lijeka u dvije podijeljene doze dnevno, umjesto uzimanja dnevne doze odjednom. Eliminiraju se većim dijelom putem bubrega, a manjim dijelom hepatski tako da se kod pacijenata s bolestima jetre i bubrega preporuča smanjenje doze za 50%. Iako se koriste u kombinacijskim režimima,te mogu ublažiti simptome kod ranog RA, zbog slabe učinkovitosti manje od 50% pacijenata ostaje na lijeku nakon 5 godina (Hochberg i sur., 2008).

D-Penicilinamin nema protuupalno niti imunosupresivno djelovanje, stoga je njegov mehanizam djelovanja u RA nerazjašnjen. Dostupan je u obliku kapsule od 250 mg. Zbog potencijalne toksičnosti, kreće se s niskim dozama koje se vrlo polako povećavaju s vremenom. Preporuka je započeti liječenje dozom od 250 mg na dan na prazan želudac. Doza se može povećati za 125 do 250 mg na dan svakih 1 do 3 mjeseca do maksimalno 1000 mg na dan.

Uobičajna doza za pacijente s RA je 500 do 750 mg dnevno tijekom najmanje 3 mjeseca kako bi se stanje poboljšalo. Usporedive je djelotvornosti s parenteralnim zlatom i azatioprinom, ali je veće toksičnosti. Postoji izrazito malo dokaza da DPA usporava radiografsku progresiju ili da ima utjecaj na dugotrajnu onesposobljenost. Nuspojave koje se obično javljaju su pruritus, osim i stomatitis, koje su prolazne primjenom antihistaminika ili prekidom terapije, a od potencijalno ireverzibilnih nuspojava mogu se javiti hematološke abnormalnosti ili autoimuni poremećaji. Najmanje 20% do 30% pacijenata razvija nuspojave tijekom prvih 6 mjeseci terapije. Obzirom na dostupnu terapiju veće učinkovitosti, DPA se rijetko koristi. Zbog toksičnosti ili nedostatka učinkovitosti, prosječno trajanje terapije DPA je manje od 2 godine (Hochberg i sur., 2008).

Azatioprin nije prva linija DMARD u suvremenom liječenju RA, on se najčešće koristi kao zamjena za metotreksat kada postoje kontraindikacije ili je slaba podnošljivost metotreksata (Firestein i sur., 2017). AZA je analog purina koji se brzo pretvara u aktivni antimetabolit, 6-merkaptopurin. 6-MP je neaktivan, ali ponaša se kao antagonist purina. Da bi imao imunosupresivno djelovanje, 6-MP mora ući u stanicu, gdje se unutarstaničnim anabolizmom pretvara u nukleotide tiogvanina (TGN). TGN i drugi metaboliti inhibiraju sintezu purina de novo i interkonverziju purinskih nukleotida. TGN se ugrađuju i u nukleinske kiseline, što pridonosi imunosupresivnim učincima lijeka. Drugi mogući mehanizmi djelovanja azatioprina uključuju inhibiciju različitih putova biosinteze nukleinskih kiselina, čime se sprječava proliferacija stanica koje određuju i pojačavaju imuni odgovor. Zbog ovih mehanizama, učinak azatioprina postaje vidljiv tek nakon nekoliko tjedana ili mjeseci redovitog liječenja (www.halmed.hr). Terapija za RA obično kreće s dozama od 50 mg dnevno, a zatim se doza povećava za 25 do 50 mg na dan svaka 2 tjedna do maksimalne dnevne doze od 2,5 mg/kg/dan. Trudnoća, bolest jetre, pluća ili bubrega mogu biti indikacije za korištenje AZA u osoba s RA. Osobito problematična populacija pacijenata s RA su bolesnici, često muškarci, koji imaju intersticijsku bolest pluća. U tom slučaju korištenje metotreksata i leflunomida može biti problematično tako da je azatioprin najbolji konvencionalni DMARD za ovu populaciju (Firestein i sur., 2017). Neutropenija je najčešća komplikacija liječenja azatioprinom. Neutropenija se može predvidjeti genetskim testom za polimorfizam enzima tiopurin metiltransferaze. Pacijenti koji su homozigotni za mutantni polimorfizam koji je nefunkcionalan (1 na 300 ili 0,3% bolesnika) vrlo su osjetljivi na toksično djelovanje azatioprina na koštanu srž. Do 30% pacijenata prekida terapiju zbog nuspojava poput mučnine, povraćanja i proljeva. Ti simptomi mogu biti smanjeni prelaskom na 6-merkaptopurin. Većina

studija pokazala je da je učinkovitost azatioprina jednaka drugim DMARD, ali i da je veće toksičnosti. Obavezna je kontrola jetrenih enzima i kompletne krvne slike jednom mjesečno do uspostavljanja stalne dnevne doze, nakon čega se kontrola obavlja svaka 3 mjeseca.

Ciklosporin je ciklički polipeptid koji se sastoji od 11 aminokiselina, a djeluje imunosupresivno. Imunosupresivne učinke postiže inhibicijom aktivacije T-stanica. Ciklosporin se veže na ciklofilin, i kompleks ciklosporin/ciklofilin inhibira fosfataznu aktivnost kalcineurina koji je potreban za aktivaciju transkripcijskih faktora koji reguliraju ekspresiju proupalnih citokina uključujući interleukin 2 i interferon- γ . Najbolja formulacija ciklosporina je mikroemulzija dostupna u kapsulama od 25 i 100 mg. Pojedinačna apsorpcija je izrazito varijabilna. Početna doza iznosi 2,5 mg /kg/dan na temelju idealne tjelesne težine i daje se u podijeljenim dozama (dva puta dnevno). Doza se može povećati za 0,5 mg/kg/dan svakih 4 do 8 tjedana do maksimalne doze od 4,0 mg/kg/dan ovisno o odgovoru pojedinca. Treba napomenuti, da ciklosporini različitih proizvođača nisu bioekvivalentni i ne smiju se koristiti naizmjenično (Hochberg i sur., 2008). Studije su pokazale da ciklosporin u kombinaciji s metotreksatom/leflunomidom dovodi do poboljšanog odgovora u usporedbi s monoterapijom metotreksatom/leflunomidom. Osim toga, čini se da je ova terapija usporila radiografsku progresiju erozija. U kratkotrajnoj primjeni, ciklosporin je dobro podnošljiv, dok dugotrajna primjena može dovesti do ozbiljnih nuspojava, od kojih su najozbiljnije hipertenzija, porast kreatinina u serumu i nefrotoksičnost, a obično se javljaju unutar prvog mjeseca od početka terapije. Oslabljena renalna funkcija i hipertenzija su reverzibilne redukcijom doze. Krvni tlak i vrijednosti kreatinina bi trebale biti kontrolirane svaka dva tjedna tokom prva 3 mjeseca terapije, a zatim jednom mjesečno nakon uspostavljanja stabilne doze. Također su potrebne povremene kontrole razine magnezija, kalija i lipida. Postoje brojne interakcije ciklosporina s drugim lijekovima. Eritromicin, azolni antimikotici, odabrani blokatori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil), amiodaron te sok od grejpa mogu povisiti koncentracije ciklosporina. Koncentracije ciklosporina mogu se smanjiti induktorima jetrenih enzima kao što su rifampicin, fenitoin, fenobarbitol i gospina trava. Nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, kalij štedeći diuretici i nefrotoksični antibiotici (aminoglikozidi) mogu povećati nefrotoksičnost i /ili rizik od hiperkalemije. Prema tome, najbolji tretman hipertenzije inducirane ciklosporinom je nifedipin i/ili beta blokatori. Terapija statinima i kolhicinom može uzrokovati neuromuskularnu toksičnost u kombinaciji s ciklosporinom. Kontraindikacije su korištenje metotreksata ili dugih imunosupresiva, teško oštećena renalna funkcija, maligna

obojenja, teške infekcije i nekontrolirana hipertenzija. Kategorije je C u trudnoći, a kontraindiciran je u dojenju.

Danas je jedno od glavnih pitanja kako započeti terapiju DMARDovima, krenuti s jednim lijekom ili odmah kombinacijom. Neki kliničari zalažu se za pristup monoterapije koja se onda postupno pojačava ili kombinira s novim lijekovima u slučaju slabog odgovora pacijenta, dok su drugi kliničari skloniji agresivnijim kombinacijskim režimima koji bi se onda postupno smanjivali kako se postiže kontrola nad bolesti. Kombinirana terapija je nesumnjivo dovela do ogromnih pomaka u terapiji reumatoidnog artritisa, danas većina pacijenata u svojim režimima ima dva ili tri DMARD. Prva studija koja je provela istraživanje o terapiji kombinacijom lijekova koji modificiraju tijek bolestibila je tzv. „triple study therapy“ provedena od strane RAIN istraživačke grupe. Rezultati studije dokazali su da je trojna kombinacija metotreksata, HCQ i sulfasalazina znatno veće učinkovitosti nego monoterapija metotreksatom ili dvojna terapija HCQ i sulfasalazinom, a istovremeno nije dovela do povećane toksičnosti (Firestein i sur., 2017).

4.1.4. BIOLOŠKI LIJEKOVI

Tablica 9. Podjela bioloških molekula prema mehanizmu djelovanja

Mehanizam djelovanja	Predstavnici skupine
Inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α)	Infliksimumab, adalimumab, etanercept, golimumab, cetrolizumab pegol
Antagonisti interleukina 1	Anakinra
Inhibitori aktivacije T-stanica	Abatacept
Antagonisti B-stanica	Rituksimumab
Antagonisti interleukina 6	Tocilizumab, sarilumab

4.1.4.1. Inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α)

Svi trenutno dostupni TNF inhibitori odobreni su za uporabu u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom RA. To su općenito pacijenti bilo kojeg vremenskog trajanja bolesti koji imaju trajno aktivnu bolest unatoč liječenju s jednim ili više nebioloških DMARD-ova, koji se primjenjuju

u maksimalno podnošljivoj dozi tijekom nekoliko mjeseci. Strože smjernice Britanskog društva za reumatologiju iz 2005. zagovaraju ocjenu aktivnosti bolesti (DAS) višu od 5,1 tokom mjesec dana, unatoč liječenju s dva prethodna DMARD-a u terapijskoj dozi tijekom najmanje 2 mjeseca, prije razmatranja tretmana s TNF- α inhibitorima. Općenito, TNF- α inhibitor se dodaje, a ne supstituira, postojećem DMARD-u, jer se pokazalo da je kombinacija bilo kojeg TNF- α inhibitora s metotreksatom superiorna u odnosu na sam TNF- α inhibitor. Ako nakon uvođenja inhibitora TNF- α nema poboljšanja aktivnosti RA u roku od nekoliko mjeseci, postoji nekoliko opcija; prva je povećanje doze, a prelazak na alternativni TNF- α inhibitor je još jedna mogućnost. Nema dokaza koji bi ukazivali na superiornost jednog TNF- α inhibitora u odnosu na drugi. Umjesto toga, izbor određenog anti-TNF- α agensa je često napravljen na temelju preferencije pacijenta za način ili učestalost primjene (Hochberg i sur., 2008).

Tablica 10. Instrumenti za mjerenje stupnja aktivnosti RA (preuzeto iz Firestein i sur., 2017)

Instrument	Raspon rezultata	Remisija	Prag aktivnosti bolesti		
			Nizak	Umjeren	Visok
Rezultat aktivnosti bolesti u 28 zglobova (DAS28)	0-9.4	≤ 2.6	≤ 3.2	$>3.2 \leq 5.1$	>5.1
Pojednostavljeni indeks aktivnosti bolesti (SDAI)	0.1-86.0	≤ 3.3	≤ 11	$>11 \leq 26$	>26
Klinički indeks aktivnosti bolesti (CDAI)	0-76.0	≤ 2.8	≤ 10	$>10 \leq 22$	>22
Indeks aktivnosti bolesti reumatoidnog artritisa (RADAI)	0-10	≤ 1.4	< 2.2	$2.2 \leq 4.9$	>4.9
Skala aktivnosti bolesnika (PAS)	0-10	≤ 1.25	< 1.9	$\geq 1.9 \leq 5.3$	>5.3
Indeks rutinske procjene bolesnika	0-30	≤ 1	< 6	$\geq 6 \leq 12$	>12

Povremeno, kombinacija TNF- α inhibitora i metotreksata kao početne terapije za novo dijagnosticirani RA je opravdana. Ova strategija je rezervirana za one bolesnike s vrlo agresivnom bolešću, kao što je naznačeno jednim ili više od sljedećih simptoma: velik broj otečenih i osjetljivih zglobova, vrlo povišeni ESR i /ili CRP, ekstraartikularna bolest, visoka razina RF i /ili anti-CCP antitijela, i radiografske erozije zglobova. Dvostruko slijepa randomizirana, placebo kontrolirana klinička ispitivanja u pacijenata s RA koja su dovela do

odobrenja od strane FDA za infliksimab, adalimumab i etanercept dokazala su učinkovitost u ranoj i uznapređevaloj bolesti, a djelotvornost je općenito usporediva za sva tri. Poboljšali su znakove i simptome (bol u zglobovima i oticanje), laboratorijske parametre upale (ESR i CRP), i usporili ili spriječili radiografsku progresiju oštećenja zglobova. Monoterapija s TNF- α antagonistima je umjereno učinkovitija od monoterapije metotreksatom, barem za usporavanje radiološke progresije. Kombinirana terapija s TNF- α inhibitorom i metotreksatom je superiornija u odnosu na monoterapiju s TNF- α inhibitorom ili metotreksatom. Treba ipak napomenuti da nisu svi pojedinci s RA odgovorili na inhibitore TNF- α te da postoje i razne nuspojave koje se mogu javiti. Najčešće su to reakcije na mjestu primjene u obliku blagog otvrdnuća ili eritema koje se javljaju kod 15-20 % pacijenata na infliksimabu i kod 20-33% pacijenata na terapiji adalimumabom ili etanerceptom (Hochberg i sur., 2008). Te reakcije se obično povlače u roku jednog do tri mjeseca terapije ili primjenom antihistaminika ili kortikosteroida. Kod infliksimaba, uz crvenilo, mogu se popratno javiti glavobolja i mučnina. Od ostalih nuspojava, najviše su zastupljene ozbiljne infekcije, kongestivno zatajenje srca, maligne bolesti i pojava antitijela protiv TNF- α inhibitora, što je najviše izraženo kod infliksimaba. Anti-infliksimab antitijela su se češće javljala u RA bolesnika s nižim dozama infliksimaba. Istovremena primjena metotreksata s infliksimabom značajno je suzbila pojavu anti-infliksimab antitijela tako da FDA preporučuje istodobnu primjenu MTX-a s infliksimabom za liječenje RA (Haraoui i sur., 2006).

Infliksimab je prvo monoklonsko protutijelo odobreno od strane FDA za terapiju reumatoidnog artritisa (1999.god.) (Hochberg i sur., 2008). Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo koje se sastoji od varijabilne mišje regije i Fc humane regije IgG1. Infliksimab se veže za topljivi i transmembranski TNF- α i tako inhibira proupalnu kaskadu koju potiče TNF- α . Primjenjuje se u dozi od 3 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 tjedana liječenja. Ako nakon tog razdoblja odgovor bolesnika na terapiju nije odgovarajući izgubi, može se razmotriti postupno povećavanje doze za približno 1,5 mg/kg do najviše doze od 7,5 mg/kg svakih 8 tjedana. Alternativno, može se razmotriti primjena doze od 3 mg/kg svaka 4 tjedna (Alten i Van Den Bosch, 2013). Za infliksimab je moguć gubitak učinkovitosti i kliničkog odgovora zbog stvaranja protutijela na infliksimab, stoga se primjenjuje uz niske doze metotreksata s ciljem smanjenja formiranja protutijela. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetne učinke na plod, ali se preporuča zaštita tokom terapije i 6 mjeseci nakon završetka

terapije, obzirom da infliksimab prolazi placentu te je pronađen u serumu dojenčadi do 6 mjeseci nakon rođenja. Dojenje se ne preporuča najmanje 6 mjeseci nakon liječenja. Nije pokazana prednost terapije sa više od jednim biološkim agensom istovremeno te se ne preporuča se primjena infliksimaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja.

Adalimumab se veže specifično za topljivi, vezan na membranu TNF- α i blokira interakcije TNF- α s p55 i p75 receptorima za TNF na staničnoj površini. Također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF. Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s RA primjećeno je smanjenje razine reaktanata akutne faze upale (CRP, brzina sedimentacije eritrocita) i serumskih citokina, poput IL-6, u usporedbi s početnim vrijednostima. Serumske razine matriksnih metaloproteinaza, koje dovode do preoblikovanje tkiva odgovornog za uništenje hrskavice, također su se smanjile nakon uzimanja adalimumaba. U bolesnika s dugogodišnjom aktivnom bolesti, kombinacija adalimumaba i metotreksata povezana je s odgovorima dva do četiri puta većim od onih povezanih s liječenjem kombinacijom metotreksata i placeba u 24. i 52. tjednu u ARMADA (Anti TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab) studiji. U ovim kliničkim ispitivanjima, odgovor na adalimumab bio je očit već 1 tjedan nakon početka liječenja. Važno je da je studija Keystone pokazala da kombinacija adalimumaba i metotreksata također ima inhibitorni učinak na radiografsku progresiju oštećenja zglobova u usporedbi s monoterapijom metotreksata u bolesnika s dugogodišnjom aktivnom bolešću (Hochberg i sur., 2008). Primjenjuje se u dozi od 40 mg supkutanom injekcijom svaka dva tjedna, ponekad uz dodatak metotreksata kako bi se smanjilo stvaranje protutijela naspram adalimumaba (Alten i Van Den Bosch, 2013). Preporuka je korištenje zaštite od trudnoće tokom terapije i 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka, zbog prelaska lijeka kroz placentu. Moguće je korištenje za vrijeme dojenja (www.ema.europa.eu).

Etanercept je rekombinantni humani fuzijski protein koji se sastoji od TNF- α receptora (p75) spojenih s Fc regijom IgG1 koji se s visokim afinitetom veže za topive i transmembranske oblike TNF- α djelujući kao receptor mamac za TNF- α i sprječavajući upalne stanične odgovore posredovane djelovanjem TNF- α njegovom kompetitivnom inhibicijom (Burness i Duggan, 2016). Primjenjuje se u dozi od 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno supkutanom putem, u kombinaciji s metotreksatom, osim u slučaju nepodnošljivosti metotreksata. Etanercept je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske

lijekove koji modificiraju tijekom bolesti. Odgovor na terapiju očekuje se unutar 12 tjedana. Može se davati i kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući. Pokazalo se da etanercept kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju (www.fda.gov). Meta analize pokazale su značajno veću učinkovitost terapije etanerceptom u usporedbi s placebom ili metotreksatom (Chen i sur., 2015). Pri primjeni etanercepta primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija (www.fda.gov). Prije početka terapije svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu – u svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira; tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa. Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju kako ne bi ostale trudne tijekom liječenja etanerceptom, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja. Nakon supkutane primjene etanercept se izlučuje u majčino mlijeko te prelazi placentu (www.ema.europa.eu).

Golimumab je potpuno ljudsko monoklonsko antitijelo protiv TNF- α koje tvori stabilne komplekse s topljivim i transmembranskim TNF- α . Prvi je TNF- α inhibitor koji omogućuje supkutanu primjenu jednom mjesečno. U EU, golimumab je odobren kao monoterapija i /ili u kombinaciji s metotreksatom za liječenje upalnog artritisa, uključujući reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis u odraslih i poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u djece. Ova odobrenja bila su utemeljena na opažanjima da se golimumab općenito dobro podnosi i da je u glavnim ispitivanjima doveo do nekih ili svih navedenih poboljšanja; smanjene znakove i simptome artritisa, poboljšano fizičko funkcioniranje i kvaliteta života vezana uz zdravlje, i usporavanje radiografske progresije. Također smanjuje razinu citokina u serumu kao što su serumski amiloid A, E-selektin, matrična metaloproteaza i IL-6. Važno je napomenuti da su podaci iz ključnih studija u RA potvrdili da se sigurnost i djelotvornost golimumaba održavaju kroz 5 godina liječenja; profil dugotrajne podnošljivosti lijeka je sličan profilu drugih TNF- α inhibitora. Kao i drugi supkutani TNF- α inhibitori, golimumab pacijentima nudi praktičnost i fleksibilnost kućnog samo-ubrizgavanja, iako ima dodatnu potencijalnu prednost zahtijevanja manje učestale primjene, osobito u usporedbi sa starijim agensima prve generacije, kao što su etanercept i adalimumab (Frampton, 2017). Supkutani golimumab trenutno je odobren za RA pacijente u 88 zemalja svijeta. Golimumab 50 mg SC jednom mjesečno odobren je od strane FDA (Food and Drug Administration) u SAD-u 24. travnja 2009. za umjereno do ozbiljno aktivni oblik RA u kombinaciji s metotreksatom.

Golimumab 50 mg i 100 mg SC svakih 4 tjedna također je odobren od strane Agencije za lijekove i medicinske proizvode (PMDA – eng. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) u Japanu 1. srpnja 2011. za RA bolesnike koji su imali neodgovarajući odgovor na konvencionalne terapije u kombinaciji s metotreksatom (Tanaka i sur., 2016). Uobičajna doza je 50 mg svaka 4 tjedna, dok doza od 100 mg nosi veći rizik od ozbiljnih nuspojava kao što su ozbiljne infekcije i limfom (Frampton, 2017). U najčešće nuspojave ubrajaju se reakcije na mjestu primjene, infekcije gornjih dišnih putova (29%), mučnina (20%), bronhitis (17%) i povećane razine alanin aminotransferaze (16%) (Tanaka i sur., 2016). Faza 3 GO-AFTER studija ispitala je supkutano primjenjeni golimumab (sa ili bez metotreksata) u bolesnika s aktivnim RA koji su prethodno primali anti-TNF- α agense adalimumab, etanercept i /ili infliksimab. U GO AFTER-u, značajno veći udio pacijenata koji su primali golimumab u dozi od 50 mg (35%) ili 100 mg (38%) postigli su 20% poboljšanja u American College of Rheumatology kriterijima (ACR20) u 14. tjednu u usporedbi s placebom (18%) (Huffstutter i sur., 2016). Golimumab je trenutno jedini inhibitor TNF- α koji nudi mogućnost i supkutane i intravenske primjene. Intravenski oblik odobren je za tretiranje RA u 14 zemalja. Primjena u dozi od 2 mg/kg u tjednima 0 i 4, a zatim svakih 8 tjedana je prvi put odobrena od strane FDA u Sjedinjenim Američkim Državama 18. srpnja 2013. za umjereno do teško oblik aktivnog RA u kombinaciji s metotreksatom (Tanaka i sur., 2016).

Cetrolizumab pegol je Fab fragment humaniziranog protutijela vezan na polietilenglikol i inhibitor je TNF- α . Obzirom na ovu strukturu, certolizumab ne dovodi do Fc posredovane citotoksičnosti ovisne o komplementu ili protutijelima, za razliku of potpuno monoklonskih protutijela (Firestein i sur., 2017). Pojedinačne supkutane doze certolizumab pegola imaju predvidljive, o dozi ovisne, koncentracije u plazmi s linearnim odnosom između primijenjene doze i Cmax. PEGilacija, tj. vezanje polietilenglikola na Fab fragment, odgađa metabolizam i eliminaciju cetrolizumaba iz cirkulacije različitim mehanizmima, uključujući renalni klirens, proteolizu i imunogenost. Preporučena doza certolizumab pegola je 400 mg na početku i u 2. i 4. tjednu, nakon čega slijedi doza održavanja od 200 mg svaki drugi tjedan. Za održavanje doziranja može se razmotriti i doza od 400 mg svaka 4 tjedna. Ona se primjenjuje u obliku dvije potkožne injekcije od 200 mg na odvojenim mjestima na području bedra ili abdomena (Firestein i sur., 2017). C-OPERA (eng. Certolizumab-Optimal Prevention of joint damage for Early RA) studija dizajnirana je s namjerom da procjeni kliničke koristi liječenja cetrolizumab pegolom (CZP) istodobno s metotreksatom (MTX) kao terapije prve linije za rani RA, posebno za pacijente za koje se smatralo da zahtijevaju agresivno liječenje. Pacijenti koji su imali loše

prognostičke čimbenike, uključujući visoki titar ACPA, uz prisutnost reumatoidnog faktora ili erozije kosti, bili su prihvatljivi za ulazak u studiju. C-OPERA je bila studija sastavljena od dva razdoblja. Rezultati iz prve godine istraživanja pokazali su kliničku korist od dodavanja CZP terapiji MTX; remisija i zaustavljanje radiografske progresije postignuto je kod više od 50% odnosno 80% bolesnika), što upućuje na to da je uvođenje CZP u vrlo ranoj fazi dovelo do značajnih terapijskih učinaka, unatoč lošoj prognozi. Ključno otkriće iz postterapijskog razdoblja bilo je vidljivo povoljan učinak inicijalne jednogodišnje terapije CZPom koji je uočen čak i nakon prekida terapije CZPom i optimizacije doze metotreksata koji je zatim ostavljen kao samostalna terapija. Radiografska progresija, procijenjena pomoću linearne ekstrapolacije, ostala je niža u skupini pacijenata terapije CZP+MTX → MTX u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo uz metotreksat, a zatim samo metotreksat (PBO+MTX → MTX) (Atsumi i sur., 2017). Od nuspojava se najčešće javljaju ozbiljne infekcije poput tuberkuloze, eozinofilni poremećaji, leukopenija, glavobolje, mučnina, hipertenzija te reakcije na mjestu primjene (www.ema.europa.eu).

4.1.4.2. Antagonisti interleukina 1

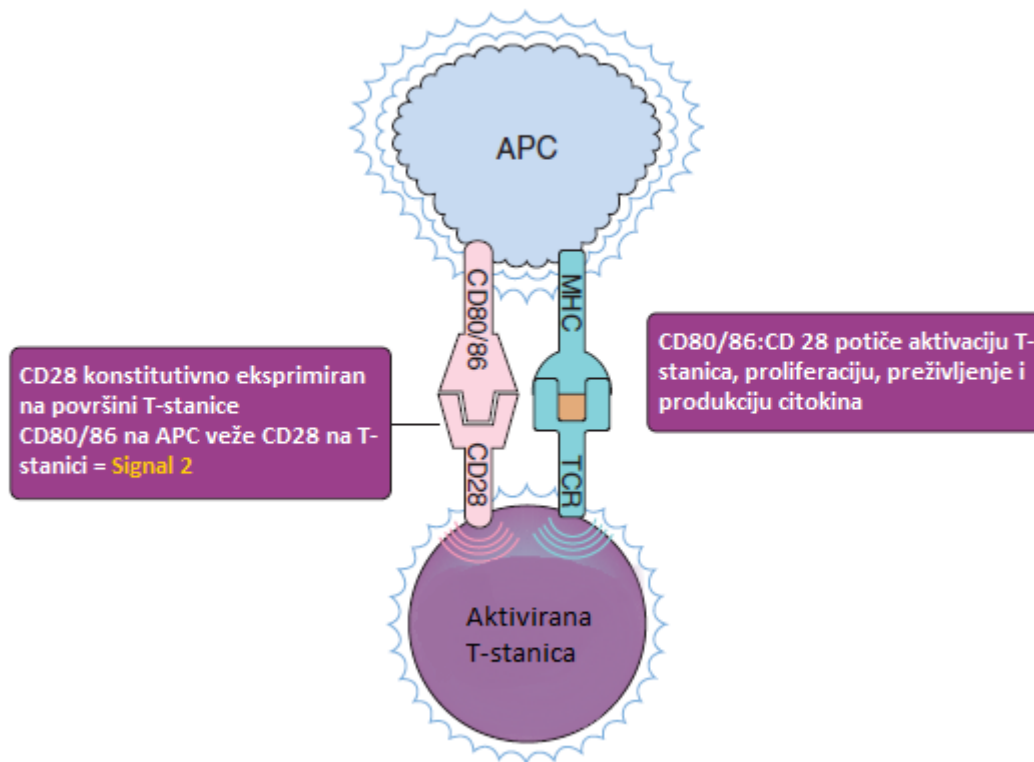
Anakinra je rekombinantni, neglikozilirani homolog receptora za IL-1 (IL-1R) koji se razlikuje od nativnog humanog IL-1R dodatkom jednog metioninskog ostatka na svom amino kraju. Anakinra blokira biološku aktivnost IL-1 (IL-1 α i IL-1 β) kompetitivnom inhibicijom vezanja IL-1 na receptor IL-1RI (Firestein i sur., 2017). Preporučena doza za liječenje bolesnika s umjereno do ozbiljno aktivnim RA je 100 mg/dan supkutanom injekcijom. Anakinra se može koristiti samostalno ili u kombinaciji s MTX. U ispitivanjima su uočena poboljšanja u svim pojedinačnim kliničkim parametrima, uključujući oticanje zglobova, broj zahvaćenih zglobova, ocjenu boli, trajanje rane jutarnje ukočenosti, procjenu aktivnosti bolesnika i procjenu aktivnosti bolesti, iako nije uočen jasan odnos između doze i odgovora. Na kraju razdoblja ispitivanja, značajno više pacijenata na režimu s većim dozama postiglo je poboljšanje na razini ACR-a za 20% u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Također je došlo do značajnog smanjenja brzine taloženja eritrocita (ESR) u svim aktivnim tretiranim skupinama (Hochberg i sur., 2008). Unatoč postizanju glavnih primarnih i sekundarnih ishoda u kliničkim ispitivanjima, delta ACR anakinre u usporedbi s placebom i klinički učinci su niži od onih u drugim biološkim terapijama, stoga je trenutno uporaba anakinre u liječenju RA samo marginalna (Ramírez i Cañete, 2018). Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave pripisane liječenju u ispitivanju raspona doza i učestalost nuspojava, ali su reakcije na mjestu injiciranja zabilježene u otprilike dvije trećine sudionika - zbog čega se 5% pacijenata povuklo iz

ispitivanja. U nastavku studije koja je promatrala dugotrajne učinke lijeka zabilježeno je da se anakinra dobro podnosi do 76 tjedana. Jedine nuspojave koje su se činile povezanim s liječenjem bile su kožne reakcije na mjestu injiciranja (Hochberg i sur., 2008). Nedavna meta-analiza, skupljajući podatke od 2771 bolesnika, potvrdila je povećanu učestalost ozbiljnih infekcija, te da ta učestalost raste s povećanjem doze (Ramírez i Cañete, 2018).

4.1.4.3. Inhibitori aktivacije T-stanica

Abatacept je rekombinantni fuzijski protein (sadrži izvanstanični dio CTLA-4 i Fc fragment IgG-1), koji selektivno modulira ko-stimulacijski signal potreban za aktivaciju T-stanica. Abatacept se veže na CD80 i CD86 na stanicama koje prezentiraju antigen, čime se sprječava da te molekule vežu svoj ligand, CD28, na T-stanicama, s posljedičnom inhibicijom optimalne aktivacije T-stanica (Firestein i sur., 2017). Abatacept (Orencia) je prvi u klasi selektivnih ko-stimulacijskih modulatora odobren za uporabu u RA od strane FDA 2005. godine. U EU, abatacept je odobren za primjenu u bolesnika s visoko aktivnim i progresivnim reumatoidnim artritismom koji nisu prethodno liječeni metotreksatom. Abatacept je također odobren za liječenje umjerenog do teškog aktivnog RA u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na prethodnu terapiju s barem jednim konvencionalnim DMARD ili TNF- α inhibitorom (Blair i Deeks, 2017). Liječenje abataceptom poboljšava znakove i simptome RA, smanjuje aktivnost bolesti, napredovanje strukturalnih oštećenja i poboljšava fizičku funkciju u bolesnika koji nisu primali metotreksat s ranim RA i slabim prognostičkim čimbenicima te u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na metotreksat ili TNF inhibitore. Dostupan je kao mjesečna intravenska infuzija ili kao supkutana injekcijska formulacija za tjednu primjenu te prebacivanje s IV na SC oblik abatacepta nema negativan utjecaj na djelotvornost, sigurnost ili imunogenost. IV abatacept primjenjuje se kao 30-minutna infuzija od 10 mg/kg u tjednima 0, 2 i 4, a zatim svaka 4 tjedna; preporučena doza je 500 mg u bolesnika s težinom od 60 kg, 750 mg u bolesnika s težinom 60-100 kg i 1000 mg u bolesnika težine iznad 100 kg. SC abatacept se primjenjuje unaprijed napunjenom brizgalicom (ClickJet) ili štrcaljkom u dozi od 125 mg tjedno (bez obzira na tjelesnu težinu pacijenta) (Blair i Deeks, 2017). SC primjena ima prednost nad IV primjenom, zbog dostupnosti unaprijed napunjenog jednokratnog injektora (ClickJet) koji omogućuje samostalnu primjenu. IV i SC oblik abatacepta općenito su se dobro podnosili, uz nisku stopu imunogenosti. Najčešće (5% incidencija) nuspojave s abataceptom bile su glavobolja, mučnina i infekcije gornjeg respiratornog trakta. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja pojavile su se u 3,3% primatelja abatacepta i 2,0% placebo skupine. U studijama AGREE i AVERT

pokazano je, kod pacijenata koji nisu prije uzimali metotreksat, da je profil tolerancije abatacepta uz metotreksat usporediv s profilom samostalnog metotreksata (Blair i Deeks, 2017).



Slika 10. Signal potreban za aktivaciju T-stanica (preuzeto iz Hochberg i sur., 2008)

4.1.4.4. Antagonisti B-stanica

Rituksimab je humanizirano monoklonsko antitijelo koje prepoznaje humani CD20, fosfoprotein povezan s membranom, izražen na pre-B, nezrelim i zrelim B stanicama, ali ne i na plazma stanicama. Dok CD20 ligacija promiče B-staničnu aktivaciju, diferencijaciju i progresiju staničnog ciklusa, funkcija CD20 je još uvijek slabo shvaćena (Rich i sur., 2013). Rituksimab inicira lizu B-stanica posredovanu komplementom i može dovesti do , o antitijelima ovisne, citotoksičnosti, posredovane stanicama kada je Fc dio antitijela prepoznat od strane odgovarajućih receptora na citotoksičnim stanicama (Firestein i sur., 2017). Studije provedene sa svrhom ispitivanja učinkovitosti i sigurnosnog profila rituksimaba uspoređivale su pacijente koji su primali rituksimab, sam ili u kombinaciji s metotreksatom, sa skupinama pacijenata koje su dobivale placebo ili sami metotreksat. Raspored doziranja u svim ispitivanjima uključivao je jedan ciklus od dvije intravenske injekcije rituksimaba u dozi od 1000 mg na dane 0 i 15;

rituksimab i metotreksat bili su statistički značajno učinkovitiji od samog metotreksata za primarne ishode poboljšanja simptoma RA i sprječavanja progresije bolesti. Sudionici koji su primali kombinaciju rituksimaba i metotreksata također su izvijestili o značajnom poboljšanju općeg zdravlja i dobrobiti. Međutim, u usporedbi s kontrolama, bolesnici liječeni rituksimabom i metotreksatom imali su povećanu incidenciju nuspojava kao što su lokalne reakcije nakon prve infuzije, vaskularne abnormalnosti uključujući hipertenziju te kašalj. Broj povlačenja zbog nepovoljnih događaja bio je sličan među skupinama; međutim, ukupan broj povlačenja - onih zbog nuspojava plus onih zbog nedostatka učinkovitosti - bio je veći u kontrolnim skupinama, podupirući korisnu učinkovitost rituksimaba (Wareing, 2016). Infuzijske reakcije su najčešće nuspojave terapijom rituksimabom. One uključuje pruritus, urtikariju, iritacija grla, hipo i hipertenzija i obično su blage do umjerene težine. Sugerirano je da su te reakcije posljedica oslobađanje citokina nakon lize B-stanica. Do 30% pacijenata razvije takve simptome, ali treba napomenuti da je incidencija nakon druge infuzije mnogo niža (Hochberg i sur., 2008). Učestalost i ozbiljnost infuzijskih reakcija mogu se smanjiti davanjem intravenskog metilprednizolona prije infuzija rituksimaba. Rituksimab je trenutno indiciran za liječenje bolesnika s umjerenim do teškim oblikom RA koji ne pokazuju odgovor, imaju gubitak odgovora s vremenom ili razviju štetne učinke na anti-TNF agense (Firestein i sur., 2017).

4.1.4.5 Antagonisti interleukina 6

Tocilizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko antitijelo koje s visokim afinitetom veže topljive membranski vezane oblike komponente receptora za IL-6 (IL-6R) (Firestein i sur., 2017). Konstruiran je pomoću cijepjenja regija koje određuju komplementarnost (CDRs) iz mišjeg protutijela protiv IL-6R na ljudski IgG1 da bi se stvorilo mjesto vezanja na ljudski IL-6R na ljudskom protutijelu. Ova se strategija pokazala učinkovitom za minimiziranje imunogenosti (Hochberg i sur., 2008). U kliničkim ispitivanjima i stvarnim uvjetima, monoterapija tocilizumabom ili kombinirana terapija osigurali su brzo i održivo poboljšanje kliničkih i radioloških ishoda i kvalitete života povezane s zdravljem. Sigurnosni profil tocilizumaba je konzistentan tijekom vremena i općenito je usporediv s drugim imunomodulatornim agensima. S obzirom na nizak rizik od imunogenosti, fleksibilnost IV i SC primjene i praktičnost SC režima koji se daje jednom tjedno, tocilizumab osigurava učinkovit tretman za teške, aktivne i progresivne RA kod odraslih koji nisu prethodno liječeni metotreksatom i djelotvorno biološko prvo ili naknadno liječenje umjerenog do teškog aktivnog RA kod odraslih koji su ili neadekvatno reagirali ili su netolerantni na prethodnu terapiju s jednim ili više DMARDs ili TNF inhibitorom (Scott, 2017). Rano dvostruko slijepo, placebo

kontrolirano, randomizirano kliničko ispitivanje otkrilo je statistički značajne ACR20 (20% poboljšanje prema American College of Rheumatology kriterijima) odgovore s 10 mg/kg i 5 mg/kg pojedinačnih infuzija tocilizumaba kada su davane pacijentima s aktivnim RA bez istodobnih DMARD. Znatno smanjenje čimbenika akutne faze, uključujući brzinu sedimentacije eritrocita (ESR) i koncentraciju CRP, primijećeno je s 5 i 10 mg/kg već 1 tjedan nakon terapije i uglavnom se tako održavalo i kroz 4. tjedan (Firestein i sur., 2017). Preporučena IV doza tocilizumaba je 8 mg/kg jednom svaka 4 tjedna (doza veća od 800 mg nije preporučeno), preporučena doza za supkutanu primjenu tocilizumaba je 162 mg jednom tjedno (u obliku napunjene štrcaljke s fiksnom dozom). Obje formulacije pokazuju sličnu učinkovitost (Scott, 2017). Najčešće zabilježene nuspojave su infekcije gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, celulitis, herpes zoster, pneumonija i gastroenteritis. Tocilizumab također može dovesti do porasta aminotransferaza, svih lipida te neutropenije (uočeno kod 29% pacijenata) tako da je potreban redovit nadzor tih parametara. U pacijenata koji su primali kombinaciju infuzije tocilizumaba i metotreksata javile su reakcije na mjestu primjene unutar 24 sata nakon infuzije te hipertenzija. Tocilizumab može utjecati na metabolizam supstrata citokroma P450 tako da nakon početka ili prekida terapije tocilizumabom, treba pažljivo pratiti koncentracije lijekova s uskom terapijskom širinom (npr. varfarin) ili lijekova poput ciklosporina. Tocilizumab je kategorije C u trudnoći i treba ga koristiti samo ako potencijalne koristi nadvladavaju potencijalni rizik za fetus. Nije poznato izlučuje li se tocilizumab u majčino mlijeko (Firestein i sur., 2017).

Sarilumab je humano monoklonsko protutijelo, IgG1 podtipa, koje se specifično vezuje i za topljive i za membranski vezane IL-6 receptore čime inhibira signalizaciju putem IL-6 (Sarzi-Puttini i sur., 2019). Njegova klinička učinkovitost pokazana je kod pacijenata koji nisu pokazali odgovarajući odgovor na metotreksat ili TNF inhibitore. Primjenjuje se u obliku supkutane injekcije svaka dva tjedna u dozi od 200 mg. Obzirom da se nakon primjene ove doze mogu javiti ozbiljne nuspojave kao što su trombocitopenija, neutropenija, lokalne reakcije, porast jetrenih enzima i lipida u serumu, moguća je i primjena s.c. injekcije od 150 mg svaka dva tjedna (Lee, 2018). Sarilumab (Kevzara) je noviji lijek na tržištu, za terapiju RA odobren je 2017.god. te su potrebne dodatne studije o učinkovitosti i nuspojavama, koje mogu biti vrlo ozbiljne. Treba obratiti posebnu pažnju na kombinaciju sarilumaba i lijekova koji su supstrati CYP3A4 enzima (npr. statina), zbog toga što sarilumab neutralizira inhibicijski učinak IL-6 na ekspresiju CYP enzima te posljedično može doći do obnavljanja aktivnosti CYP3A4 enzima čime se smanjuje koncentracija njihovih supstrata (Lee, 2018).

4.1.5. MALE MOLEKULE – INHIBITORI JANUS KINAZE (JAK)

Tofacitinib je jak, selektivni inhibitor Janus kinaze (JAK) koji prvenstveno inhibira JAK1 i JAK3. U EU, peroralni tofacitinib 5 mg dvaput dnevno indiciran je za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji su neadekvatno reagirali ili su pokazali slabu toleranciju na jednog ili više DMARD-a ili TNF inhibitore. Obično se pripisuje u kombinaciji s metotreksatom, osim u slučaju nepodnošljivosti metotreksata (Dhillon, 2017). Istraživanja su pokazala da smanjuje znakove i simptome bolesti i poboljšava kvalitetu života (HRQOL – eng. Health-Related Quality of Life) i kao monoterapija, i u kombinaciji s konvencionalnim DMARD-om, s koristima koje se zadržavaju tijekom dugotrajne terapije. Također je pokazano da ima blagotvorno djelovanje na radiografsku progresiju. Profil tolerancije tofacitiniba općenito je bio sličan profilu drugih bioloških agensa), pri čemu su infekcije (herpes zoster češće u usporedbi s ostalim biološkim agensima) i infestacije bile najčešće nuspojave u primatelja tofacitiniba. Studije su pokazale da tofacitinib, kada je dodan metotreksatu, nije bio inferiorniji po učinkovitosti u usporedbi s adalimumabom, a oba kombinacijska režima imala su sličan profil tolerancije (Dhillon, 2017). U istraživanjima se pokazalo da je monoterapija tofacitinibom bila učinkovitija od metotreksata ili placeba, ali je općenito bila manje učinkovita od kombinirane terapije s tofacitinibom ili adalimumabom uz metotreksat. Nuspojave koje su se najviše javljale uključuju glavobolje, infekcije gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, dijareju i mučnine. Stopa povlačenja uzrokovanog nuspojavama bila je 3,8% u skupini s tofacitinibom, a 3,4% u skupini s placebom; najčešće infekcije koje su dovele do prestanka liječenja u primatelja tofacitiniba bile su herpes zoster i pneumonija (Dhillon, 2017). Tofacitinib je teratogen, stogažene u premenopauzi trebaju koristiti kontracepciju i izbjegavati začeće 4 do 6 tjedana nakon zadnje primjenjene doze (Firestein i sur., 2017).

Baricitinib je selektivni inhibitor Janus kinaza s izvrsnom potentnošću i selektivnošću za JAK2 i JAK1, a manje za JAK3 (Kubo i sur., 2016). On predstavlja alternativni režim za pacijente koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor ili su slabo podnosili terapiju DMARDom ili TNF inhibitorima. JAK inhibitori se razmatraju za primjenu sa ili bez metotreksata ako aktivnost bolesti ostaje visoka nakon monoterapije s DMARD-om. Unatoč djelotvornosti u bolesnika koji nisu prethodno uzimali konvencionalne i biološke DMARD, baricitinib je od FDA odobren samo u bolesnika koji su imali neodgovarajući odgovor na TNF inhibitore, dok je tofacitinib

indiciran za pacijente koji imaju neadekvatan odgovor ili koji ne podnose metotreksat (Mogul i sur., 2019). Baricitinib je lijek za koji još nema puno kliničkih studija te ne postoji mnogo podata što se tiče učinkovitosti i sigurnosti u pogledu dugotrajne terapije. Aktualna studija s predviđenim završetkom u 2024. god. pružit će dodatne informacije o sigurnosti i djelotvornosti pri dugotrajnoj uporabi. Baricitinib se povezuje s povećanim rizikom od infekcija, malignosti i tromboembolije. U kliničkim ispitivanjima pacijenti su također pokazali laboratorijske abnormalnosti, koje zahtijevaju praćenje i potencijalno prekid terapije (Mogul i sur., 2019). Unatoč uglavnom boljim ishodima koje je dala doza od 4 mg p.o. u usporedbi s dozom od 2 mg p.o., doza od 4 mg nije dobila odobrenje FDA zbog zabrinutosti za povećani rizik od tromboembolije. Kontraindicirana je primjena u trudnoći (Mogul i sur., 2019).

4.1.6 Nove terapijske mogućnosti

Zbog boljeg razumijevanja patogeneze reumatoidnog artritisa, mnogo je novih terapijskih mogućnosti u fazama razvoja, s naglaskom na nove potencijalne mete kao što su **GM-CSF** (eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) koji je u pacijenata s RA eksprimiran u sinovijalnoj membrani, a također je povećana razina GM-CSF u sinovijalnoj tekućini, zatim **BTK** (Bruton tirozin-kinaza) koja igra važnu ulogu u razvoju i aktivaciji B stanica, te **PI3K** (fosfatidilinozitol 3-kinaze) i **Th17** stanice (Cheung i McInnes, 2017).

5. ZAKLJUČCI

- Reumatoidni artritis je kronična, neizlječiva, sistemska, upalna autoimuna bolest koja se manifestira simetričnom upalom velikih i malih zglobova te predstavlja jednu od najzastupljenijih autoimunih bolesti od koje boluje 0,5-2 % svjetske populacije te češće pogađa ženske osobe
- Najčešći simptomi su bol u zglobovima i oteknuće, jutarnja ukočenost zglobova, umor i simptomi nalik gripi
- Zahvaćenost zglobova je simetrična, iako u početnom stadiju bolesti može biti i asimetrična što dodatna otežava već kompleksnu dijagnostiku, posebice distinkciju od osteoartritisa
- Smatra se da je razvoj RA posljedica interferencije genetskih i okolišnih čimbenika, a u imunološkoj pozadini uključene su brojne stanice poput neutrofila i raznih proupalnih citokina, od kojih glavnu ulogu ima TNF- α
- Za dijagnostiku važan je broj zahvaćenih zglobova, trajanje upale, radiografske snimke ili MRI te laboratorijski parametri poput prisutnosti RF ili ACPA u serumu i povišene razine CRP-a te povišene vrijednosti sedimentacije eritrocita, iako nijedan od navedenih parametara nije specifičan isključivo za RA
- Rana dijagnoza je važna kako bi se spriječila progresija bolesti i što ranije postigla remisija (u tom slučaju veća je vjerojatnost održavanja postignute remisije)
- DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) dostupni za terapiju RA su metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, tetraciklini, pripravci zlata, antimalarici, D-Penicilinamin, azatioprin i ciklosporin te djeluju na način da usporavaju progresiju bolesti, zaustavljajući daljnju eroziju zglobova
- Kao prva linija liječenja preporuča se metotreksat, uz povremenu uporabu NSAID i kortikosteroida isključivo po potrebi (jaki bolovi), a u slučaju nepodnošljivosti metotreksata prepisuje se drugi DMARD, uglavnom sulfasalazin ili leflunomid

- DMARDs dostupni za terapiju RA su metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, tetraciklini, pripravci zlata, antimalarici, D-Penicilinamin, azatioprin i ciklosporin
- U slučaju neadekvatnog odgovora na jedan DMARD preporuča se dodatak još jednog DMARD u terapijski režim, ili kombinacija s biološkim agensima
- Biološki agensi u uporabi za terapiju RA su inhibitori TNF- α , antagonisti IL-1, inhibitori aktivacije T-stanica, antagonisti B-stanica, antagonisti IL-6, a novost u terapiji su male molekule (JAK inhibitori)
- Biološki lijekovi primjenjuju se s.c./i.v. putem te su pokazali dobar klinički učinak prevenirajući dugotrajno oštećenje zglobova i radiografsku progresiju, ali je potrebna pažnja zbog mogućih nuspojava, od kojih su najozbiljnije moguće infekcije ili hematološke promjene
- Međusobne kombinacije bioloških agensa se ne preporučaju

6. LITERATURA

Alamanos Yannis, Drosos Alexandros A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 2005, 4, 130-136.

Alten R, van den Bosch F. Dose optimization of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.*, 2014, 17, 5-18.

Amaral FA, Oliveira THC, Calderaro DC, Ferreira GA, Teixeira MM. Chapter 2-Advance in Therapies for Rheumatoid Arthritis: New Perspectives. *Immune Rebalancing* , 2016, 15-36.

Ambarus CA, Noordenbos T. i sur. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14, R74.

Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.*, 2017, 76, 1348-1356.

Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drug*, 2017, 77, 1221-1233.

Burness CB, Duggan ST. Etanercept (SB4): A Review in Autoimmune Inflammatory Diseases. *BioDrugs.*, 2016, 30, 371-8.

Cecchi I, Arias de la Rosa I. i sur. Neutrophils: Novel key players in Rheumatoid Arthritis. Current and future therapeutic targets. *Autoimmunity Reviews*, 2018, 17, 1138-1149.

Chen M, Peng D, Zhang Z, Zuo G, Zhao G. Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis.*, 2016, 19, 1132-1142.

Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? *Semin Immunopathol.*, 2017, 39, 487-500.

Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.*, 2017, 77, 1987-2001.

Dong X., Zheng Z., Zhai Y. i sur. ACPA mediates the interplay between innate and adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 2018, 17, 845-853.

FDA etanercept, 2016, <https://www.fda.gov/media/105952/download>, pristupljeno 26.svibnja 2019.

Firestein Gary S. i sur. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 10th edition. Philadelphia, Elsevier, 2017, str. 858-908, 1167-1212.

Frampton JE. Golimumab: A Review in Inflammatory Arthritis. *BioDrugs.*, 2017, 31, 263-274.

Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, White B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *J Rheumatol.*, 2006 33, 31-6.

Henderson B., Edwards J.C.W., Pettipher E.R. Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis. San Diego, Academic Press, 1995, str. 3-30.

Hochberg Marc C., Silman Alan J., Smolen Josef S. i sur. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008, str. 1-40, 295-386.

Hochbeg Marc C. i sur. Rheumatology, 5th edition. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2010, str. 823-975.

Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH i sur. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin.*, 2017, 33, 657-666.

Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int.*, 2017, ,37, 1551-1557.

Jin S, Li M, Fang Y i sur. Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.*, 2017, 19, 251.

Kato E, Sawada T, Tahara K i sur. The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. *Int J Rheum Dis.*, 2017, 20, 839-845.

Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.*, 2016, 12, 911-9.

Lee EB. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.*, 2018, 10, 57-65.

Luthra Harvinder S. Chapter 77-Rheumatoid Arthritis. *Morrey's the Elbow and its Disorders (Fifth Edition)*, 2018, 731-741.

Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med*, 2007, 120(11), 936-9.

Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Exp Gerontol.*, 1999, 34(3), 463-71.

Mogul A, Corsi K, McAuliffe L. Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother.*, 2019, Mar 24:1060028019839650.

Ramírez J, Cañete JD. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.*, 2018, 17(7), 727-732.

Rheumatoid arthritis hands and feet, <https://myhealth.alberta.ca>, pristupljeno 25.svibnja 2019.

Rich Robert R. i sur. *Clinical Immunology Principles and Practice*, fourth edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013, str. 621-636.

Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D i sur. Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. *Autoimmun Rev.*, 2019, 18, 583-592.

Sažetak opisa svojstva lijeka: Arava 20 mg filmom obložene tablete, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 5. travnja 2019.

Sažetak opisa svojstva lijeka: Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 9. travnja 2019.

Sažetak opisa svojstva lijeka: Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 11. travnja 2019.

Sažetak opisa svojstva lijeka: Humira 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 9. travnja 2019.

Sažetak opisa svojstva lijeka: Imuran 50 mg filmom obložene tablete, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-81.pdf, pristupljeno 6. travnja 2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Metotreksat Cipla 10 mg tablete, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-01-32-35-11227.pdf, pristupljeno 5. travnja 2019.

Sažetak opisa svojstva lijeka: Salazopyrin EN 500 mg želučanootporne tablete, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-508.pdf, pristupljeno 5. travnja 2019.

Scott I.C., Steer S., Lewis CM, Cope AP Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology – linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2011, 25, 447-468.

Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.*, 2017, 77, 1865-1879.

Slimani S., Ladjouze-Rezig A. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology (Oxford).*, 2014, 53, 571-3.

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.*, 2016, 388, 2023-2038.

Tanaka Y, Senoo A, Fujii H, Baker D. Evaluation of golimumab for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 2016, 12, 319-26.

Tobón Gabriel J., Youinou Pierre, Saraux Alain The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 2010, 35, 10-14.

Veale DJ, Orr C, Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.*, 2017, 39, 343-354.

Venuturupalli S. Immune Mechanisms and Novel Targets in Rheumatoid Arthritis. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2017, 37, 301-313.

Wareing A. An Evaluation of Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Am J Nurs.*, 2016, 116, 22.

What is rheumatoid arthritis?, 2013, <https://rheumatoidarthritis.net/what-is-ra/ra-statistics/>, pristupljeno 12.ožujka 2019.

Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.*, 2018, 9, 143–150.

7. SAŽETAK / SUMMARY

SAŽETAK

Reumatoidni artritis je kronična, sistemska, upalna autoimuna bolest koja simetrično zahvaća velike i male zglobove, a obično se javlja u dobi između tridesete i pedesete godine života te pogađa 0,5-2 % svjetske populacije, češće žene. Glavna tkiva zahvaćena upalom su sinovijalna membrana zglobova i ovojnica tetiva. Uzrok bolesti nije u potpunosti razjašnjen, ali je bolest karakterizirana kompleksnom patogenezi koja uključuje interakciju genetičkih, imunskih i okolišnih čimbenika. Bolest je također praćena brojnim komorbiditetima, kao što su noduli na području laktova i zglobova prstiju, pulmonarne, kardiovaskularne i hematološke tegobe te sekundarni Sjögrenov sindrom. Rana dijagnoza je važna kako bi se spriječila progresija bolesti i što ranije postigla remisija. Dijagnostika još uvijek nije specifična i teško je u ranom stadiju bolesti precizirati radi li se točno o reumatoidnom artritisu obzirom na određene podudarnosti s ostalim autoimunim bolestima ili drugim vrstama artritisa. U dijagnostiku ulazi broj upaljenih zglobova, trajanje upale, radiografske snimke te laboratorijski nalazi (prisutnost RF i/ili ACPA u serumu, povećane vrijednosti CRP-a i sedimentacije eritrocita). Liječenje se obično započinje lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (eng. DMARD), uglavnom metotreksatom, osim u slučaju postojeće kontraindikacije ili slabe podnošljivosti, uz povremenu primjenu kortikosteroida i NSAIL. Ako nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor u terapijski režim se dodaje još jedan DMARD ili biološki lijek. Biološki agensi u uporabi za terapiju RA su inhibitori TNF- α , antagonisti IL-1, inhibitori aktivacije T-stanica, antagonisti B-stanica i antagonisti IL-6, a njihove najčešće nuspojave uključuju ozbiljne infekcije, reakcije na mjestu primjene, gastrointestinalne nuspojave te supresiju koštane srži. Ne preporuča se međusobna kombinacija bioloških lijekova.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory autoimmune disease that symmetrically affects large and small joints and usually occurs between the ages of thirty and fifty, affecting 0.5-2% of the world's population, more often women. The main tissues affected by inflammation are the synovial membrane of the joints and the tendon. The cause of the disease is not fully clarified, but the disease is characterized by complex pathogenesis that involves the interaction of genetic, immune and environmental factors. The disease is also accompanied by numerous comorbidities, such as nodules in the area of the elbows and joints of the fingers, pulmonary, cardiovascular and hematological disorders, and secondary Sjögren's syndrome. Early diagnosis is important to prevent progression of the disease and to accomplish earlier remission. Diagnosis is still not distinctive and in the early stages of the disease it is very difficult to determine whether it is exactly rheumatoid arthritis considering certain similarities with other autoimmune diseases or other types of arthritis. Diagnosis involves the number of injured joints, duration of inflammation, radiographic images and laboratory findings (presence of RF and / or ACPA in serum, increased CRP and erythrocyte sedimentation). Treatment is usually started with DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs), mainly methotrexate, except in the case of existing contraindications or poor tolerability, with occasional use of corticosteroids and NSAIDs. If no satisfactory therapeutic response is achieved another DMARD or biological drug is added in the therapeutic regimen. Biologic agents for use in therapy of RA include TNF- α inhibitors, IL-1 antagonists, T-cell activation inhibitors, B-cell antagonists and IL-6 antagonists. Their most common side effects include severe infections, injection site reaction, gastrointestinal side effects and bone marrow suppression. Mutual combination of biological drugs is not recommended.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
/ BASIC DOCUMENTATION CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

Silvia Majsec

SAŽETAK

Reumatoidni artritis je kronična, sistemska, upalna autoimuna bolest koja simetrično zahvaća velike i male zglobove, a obično se javlja u dobi između tridesete i pedesete godine života te pogađa 0,5-2 % svjetske populacije, češće žene. Glavna tkiva zahvaćena upalom su sinovijalna membrana zglobova i ovojnica tetiva. Uzrok bolesti nije u potpunosti razjašnjen, ali je bolest karakterizirana kompleksnom patogenezom koja uključuje interakciju genetičkih, imunskih i okolišnih čimbenika. Bolest je također praćena brojnim komorbiditetima, kao što su noduli na području laktova i zglobova prstiju, pulmonarne, kardiovaskularne i hematološke tegobe te sekundarni Sjögrenov sindrom. Rana dijagnoza je važna kako bi se spriječila progresija bolesti i što ranije postigla remisija. Dijagnostika još uvijek nije specifična i teško je u ranom stadiju bolesti precizirati radi li se točno o reumatoidnom artritisu obzirom na određene podudarnosti s ostalim autoimunim bolestima ili drugim vrstama artritisa. U dijagnostiku ulazi broj upaljenih zglobova, trajanje upale, radiografske snimke te laboratorijski nalazi (prisutnost RF i/ili ACPA u serumu, povećane vrijednosti CRP-a i sedimentacije eritrocita). Liječenje se obično započinje lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (eng. DMARD), uglavnom metotreksatom, osim u slučaju postojeće kontraindikacije ili slabe podnošljivosti, uz povremenu primjenu kortikosteroida i NSAIL. Ako nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor u terapijski režim se dodadje još jedan DMARD ili biološki lijek. Biološki agensi u uporabi za terapiju RA su inhibitori TNF- α , antagonisti IL-1, inhibitori aktivacije T-stanica, antagonisti B-stanica i antagonisti IL-6, a njihove najčešće nuspojave uključuju ozbiljne infekcije, reakcije na mjestu primjene, gastrointestinalne nuspojave te supresiju koštane srži. Ne preporuča se međusobna kombinacija bioloških lijekova.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 67 stranica, 10 slika, 10 tablica i 51 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Reumatoidni artritis, biološki lijekovi, liječenje

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Dr. sc. Jasna Jablan, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHARMACOTHERAPEUTIC POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Silvia Majsec

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory autoimmune disease that symmetrically affects large and small joints and usually occurs between the ages of thirty and fifty, affecting 0.5-2% of the world's population, more often women. The main tissues affected by inflammation are the synovial membrane of the joints and the tendon. The cause of the disease is not fully clarified, but the disease is characterized by complex pathogenesis that involves the interaction of genetic, immune and environmental factors. The disease is also accompanied by numerous comorbidities, such as nodules in the area of the elbows and joints of the fingers, pulmonary, cardiovascular and hematological disorders, and secondary Sjögren's syndrome. Early diagnosis is important to prevent progression of the disease and to accomplish earlier remission. Diagnosis is still not distinctive and in the early stages of the disease it is very difficult to determine whether it is exactly rheumatoid arthritis considering certain similarities with other autoimmune diseases or other types of arthritis. Diagnosis involves the number of injured joints, duration of inflammation, radiographic images and laboratory findings (presence of RF and / or ACPA in serum, increased CRP and erythrocyte sedimentation). Treatment is usually started with DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs), mainly methotrexate, except in the case of existing contraindications or poor tolerability, with occasional use of corticosteroids and NSAIDs. If no satisfactory therapeutic response is achieved another DMARD or biological drug is added in the therapeutic regimen. Biologic agents for use in therapy of RA include TNF- α inhibitors, IL-1 antagonists, T-cell activation inhibitors, B-cell antagonists and IL-6 antagonists. Their most common side effects include severe infections, injection site reaction, gastrointestinal side effects and bone marrow suppression. Mutual combination of biological drugs is not recommended.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 67 pages, 10 figures, 10 table and 51 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Rheumatoid arthritis, biological drugs, therapy

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Jasna Jablan, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2019.