

Prethodno saopštenje

Komorbiditeti kod oboljelih od reumatoidnog artritisa

Ivan Radić¹, Verica Prodanović², Marijana Kovačević², Snežana Mališ², Nikolina Dukic²

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sjedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovo, Srbija

²Univerzitetska bolnica u Foči, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Reumatoidni artritis je sistemsko, autoimunsko oboljenje koje dovodi do deformacija i destrukcija zglobova, smanjujući radnu sposobnost oboljelog i značajno utičući na kvalitet života. Bolest u oko 80% bolesnika počinje postepeno, a klinički se ispolji nakon neke infekcije, tjelesne ili psihičke traume, ili porođaja. Komorbiditeti (pridružena oboljenja) nisu rijetki kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, pa prosječno kod pojedinog bolesnika sa reumatoidnim artritismom postoji 1,6 komorbiditeta. Cilj istraživanja je ispitivanje učestalosti pridruženih bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, kao i promjene te učestalosti tokom jednogodišnjeg praćenja.

Metode. Istraživanjem je obuhvaćeno 50 bolesnika sa reumatoidnim artritismom koji su liječeni ambulantno i hospitalno na području Hercegovine. Dijagnoza je postavljena prema revidiranim kriterijumima Američkog udruženja reumatologa iz 1987. godine.

Rezultati. Među bolesnicima liječenim od reumatoidnog artritisa bilo je više žena (74%) nego muškaraca (20%). Prosječna starosna dob žena bila je 55,6±12,6 godina, a muškaraca 58,1±11,2 godine. Najveći broj ispitanika (26%) oboljelih od reumatoidnog artritisa imalo je kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, angina pektoris, valvularne bolesti srca), 12% ispitanika bolesti endokrinog sistema (diabetes mellitus i bolesti štitaste žlijezde) i 4% ispitanika bolesti gastrointestinalnog trakta. Tokom praćenja povećavala se učestalost svih komorbiditeta.

Zaključak. Visok procenat bolesnika sa reumatoidnim artritismom ima pridružena oboljenja među kojima svojom učestalošću prednjače bolesti kardiovaskularnog sistema.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, pridružene bolesti, prevalencija

Uvod

Komorbiditet (pridružena bolest) predstavlja jednu ili više bolesti/poremećaja koji su udruženi s primarnom bolesti,

pri čemu te bolesti mogu biti nezavisne u odnosu na osnovnu bolest ili povezane s njom uzročno-posljedično ili na neki drugi način [1-3]. Komorbiditeti su česti, negativno utiču na cjelokupni kvalitet

*Adresa autora:
Asistent dr Ivan Radić,
Dimitrija Tucovića 119,
11 000 Beograd,
iradicn@yahoo.co.uk*

života bolesnika i otežavaju liječenje primarne bolesti. Pored toga, bolesnici s više komorbiditeta obično imaju ozbiljniju prognozu, veći broj hospitalizacija i za njihovo liječenje se izdvajaju i veća sredstva u odnosu na one bez komorbiditeta. Ovo je dijelom posljedica i polipragmatije [4], a u takvih bolesnika češće su moguće i neželjene interakcije među lijekovima [5].

Reumatoidni artritis (RA) je sistemsko, autoimunske oboljenje koje dovodi do deformacija i destrukcija zglobova. Tok RA je teško predvidjeti. Bolest u oko 80% bolesnika počinje postepeno, a klinički se ispolji nakon neke infekcije, tjelesne ili psihičke traume, ili porođaja [1,7]. Remisije se najčešće događaju u prvoj godini bolesti. Nakon 10-12 godina trajanja RA, manje od 20% bolesnika nema nikakav funkcionalni deficit ni znakove oštećenja zglobova, dok oko 15% bolesnika ima kratkotrajni inflamatorni proces koji prestaje bez zaostalog značajnijeg funkcionalnog deficita. Za isto vrijeme kod više od 80% bolesnika dolazi do pojave različitih anatomskih i funkcionalnih promjena od kojih neke dovode do težih oblika invaliditeta [1-2,8].

Komorbiditeti nisu rijetki kod bolesnika sa RA, pa prosječni bolesnik sa RA ima oko 1,6 komorbiditeta, a broj se povećava sa uzrastom bolesnika [6]. Kardiovaskularne bolesti (KVB) su najčešći komorbiditet kod bolesnika sa RA, pa oni imaju za 30-60% češće kardiovaskularne bolesti, posebno infarkt miokarda, u odnosu na zdrave ispitanike [4]. KVB su odgovorne za 35-50% smrtnih ishoda ovih bolesnika i to najčešće aterosklerotska koronarna bolest, kao što je to slučaj i u opštoj populaciji [5].

Upala i autoimunost su povezani sa povećanim kardiovaskularnim rizikom kod oboljelih od RA [7-11]. Nepovoljni prognostički faktori uključuju muški pol, nizak socioekonomski status, stariji uzrast, visoku aktivnost bolesti, povećane markere zapaljenja i vezani komorbiditet [12]. Prisustvo pozitivnog reumatoidnog faktora je, takođe, povezano sa gorom prognozom [13]. Pored KVB, prevalencija intersticijske bolesti pluća (ILD) kod bolesnika sa RA je u porastu [14]. Takođe, smrtnost povezana sa primjenjenom terapijom predstavlja i dalje problem, ali su se uzroci mijenjali. Broj smrtnih slučajeva povezanih sa insuficijencijom bubrega i perforacijom crijeva izazvanih nesteroidnim antiinflamatornim

lijekovima (NSAIL) se smanjuje, a povećava se broj smrtnih slučajeva zbog infekcija povezanih sa primjenom lijekova [15].

Cilj istraživanja je ispitivanje učestalosti komorbiditeta kod bolesnika sa RA i promjene ove učestalosti tokom jedne godine.

Metode rada

Istraživanjem je obuhvaćeno 50 bolesnika sa RA liječenih ambulantno i bolnički u zdravstvenim ustanovama na području Hercegovine (Foča, Višegrad, Gacko, Nevesinje, Trebinje, Bileća) tokom 2013. godine. U ispitivanje su uključeni svi bolesnici sa RA liječeni tokom te godine i svi su bili praćeni godinu dana od momenta uključivanja u studiju. Pored bazičnog pregled, u početku ispitivanja svim bolesnicima je ponovljen pregled nakon šest mjeseci i nakon godinu dana.

Dijagnoza je postavljena prema revidiranim kriterijumima Američkog udruženja reumatologa iz 1987. godine (ARA 1987). Klinički pregled pacijenta obuhvatao je: opšti internistički (uključujući mjerenje krvnog pritiska i EKG) i reumatološki pregled, laboratorijske analize i po potrebi rendgenska snimanja. Podaci dobijeni na osnovu anamneze i pregleda dopunjeni su podacima iz istorije bolesti bolesnika. Hipertenzija je graduisana u tri stepena: I stepen: 140-159/90-99 mmHg, II stepen: 160-179/100-109 mmHg, III stepen: >180/ >110 mmHg.

Rezultati

Među ispitivanim bolesnicima sa RA bilo je 37 (74%) žena i 13 (26%) muškaraca, sa odnosom 2,8:1. Prosječna starosna dob žena bila je 55,6±12,6 godina, a muškaraca 58,1±11,2 godina. Prosječna starost na početku bolesti bila je 51,3±11,5 godina (najmlađi bolesnik 21 godina, najstariji bolesnik 76 godina), a prosječna dužina trajanja bolesti 66,2 ± 54,0 mjeseci (Tabela 1).

Najveći broj ispitanika (26%) oboljelih od RA je imao i KVB (hipertenziju, anginu pektoris, valvularne bolesti srca), 12% ispitanika bilo je oboljelo od bolesti endokrinog sistema (dijabetes melitus i bolesti štitaste žlijezde) i 4% ispitanika je imalo bolesti gastrointestinal-

Tabela 1. Osnovni podaci o bolesnicima

Broj bolesnika	50
Pol, ženski/muški	37/13
Starost, godine	51,3 ±11,5 (21-76)
Vrijeme od tegoba do dijagnoze, mjeseci	25,8 ± 29,5 (1-120)
Trajanje bolesti, mjeseci	66,2 ± 54,0 (5-240)

Prikazan je broj, odnosno aritmetička sredina ± standardna devijacija (minimalna - maksimalna vrijednost)

nog trakta. Među rijetkim komorbiditetima, u toku praćenja ovih bolesnika, bile su bolesti respiratornog trakta. Kod dva bolesnika na tromjesečnom pregledu registrovan je prolazan porast azotnih jedinjenja i teška urinarna infekcija. Najveći broj bolesnika, njih deset, imalo je hipertenziju, dva pacijenta su liječena od ishemijske bolesti srca i jedan pacijent je imao tešku bolest mitralnog zaliska. Od deset bolesnika sa hipertenzijom, njih sedam je imalo hipertenziju II stepena, dvoje je imalo hipertenziju I stepena i jedan bolesnik je imao rezistentu hipertenziju. Najveći broj bolesnika sa hipertenzijom, njih šest, je bilo na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima. Naši rezultati pridruženih bolesti iz endokrinog sistema su pokazali da u grupi od sedam bolesnika dominira dijabetes tipa 2 (5 dijabetes tip 2, 1 hipertireoza i 1 hipotireoza). Postojala je statistički značajna razlika u porastu pridruženih bolesti između prvog pregleda i pregleda na kraju praćenja ($X^2 = 3,25$, $df = 1$, $p = 0,07$) (Tabela 2).

Diskusija

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je 56% bolesnika sa RA imalo neku od pridruženih bolesti, pri čemu su dominirale KVB (26%), 12% bolesnika imalo je bolesti endokrinog

sistema, a bolesti gastrointestinalnog sistema 4% ispitanika. Pokazalo se da je došlo do porasta komorbiditeta u navedenim organskim sistemima tokom jednogodišnjeg praćenja. Od pridruženih bolesti kardiovaskularnog sistema najveći broj oboljelih imalo je hipertenziju ili ishemijsku bolest srca, od bolesti endokrinog sistema najčešći je bio dijabetes i poremećaj štitnjače, a od gastrointestinalne patologije većina bolesnika imala je erozivni gastritis, ulkus želuca ili duodenuma.

U radu Tomašević-Todorovića i Brankovića [16] ispitivano je 60 bolesnika (48 žena i 12 muškaraca) sa RA, prosječne životne dobi $53,92 \pm 7,06$ godina. Analizirani su anatomski stadijum bolesti i funkcijska klasa prema Steinbrockerovim kriterijumima, kao i funkcijske sposobnosti metodom upitnika Health Assessment Questionnaire (HAQ). U ovim istraživanjima pridružene bolesti su utvrđene kod 36 (60%) bolesnika (33 žene i 3 muškarca). Arterijska hipertenzija je zabilježena kod 19 (31,67%) bolesnika, a kod osam (13,33%) je dijagnostikovao dijabetes melitus, dok je sedam (11,67%) bolesnika imalo degenerativna reumatska oboljenja. Prosječne vrijednosti HAQ-a u grupi ispitanika su bile $1,25 \pm 0,70$. Veći procenat bolesnika sa pridruženim oboljenjima (40%) je pokazivao značajnije smanjenje funkcijskih sposobnosti (ocjene HAQ-a 2 i 3) u odnosu na bolesnike bez pridruženih oboljenja [16]. Učestalost dijabetesa kod bolesnika sa RA u radu Tomašević-Todorovića i Brankovića je 13,33% i slična je onoj u našem istraživanju, jer naši rezultati pridruženih bolesti iz endokrinog sistema su pokazali da je 12% ispitanika bilo oboljelo od bolesti endokrinog sistema (diabetes mellitus i bolesti štitaste žlijezde). Mortalitet kod oboljelih od RA veći je u odnosu na opštu populaciju, a standardizovani mortalitetni odnos kreće se od 1,30 do 3,00 [19].

Tabela 2. Broj bolesnika sa reumatoidnim artritismom i pridruženim bolestima tokom jednogodišnjeg ispitivanja

Pridružene bolesti	I pregled	II pregled	III pregled
Bubrežne bolesti	0	2	0
Kardiovaskularne bolesti	10	10	13
Endokrine bolesti	6	7	7
Gastrointestinalne bolesti	2	4	7
Plućne bolesti	0	0	1
Operacije zglobova	1	0	0
Ukupno	19	23	28

Povećani mortalitet uglavnom je posljedica KVB, najčešće od ishemične bolesti srca [17].

U prospektivnoj danskoj studiji utvrđeno je da je kardiovaskularni rizik u RA povišen do tog nivoa da se može uporediti s kardiovaskularnim rizikom bolesnika od šećerne bolesti [8]. To je potvrđeno i u nedavnoj danskoj studiji prema kojoj je rizik od infarkta miokarda u RA bolesnika uporediv sa 10 godina starijim bolesnicima koji ne boluju od RA [18]. I druga istraživanja pokazala su da bolesnici od RA imaju dva do četiri puta viši rizik od razvoja infarkta miokarda, što upućuje na ubranu aterosklerozu u bolesnika od RA [17]. Bolesnici od RA ne samo da imaju povišen rizik za znatan broj komorbiditeta, već je i ishod tih komorbiditeta gori nego u bolesnika bez RA. Gabriel i sar. [19] su pokazali da je mortalitet nakon infarkta miokarda znatno viši u odnosu na bolesnike koji nisu bolovali od RA (HR 1,46; 95% CI: 1,01 – 2,10), a slični podaci su i za mortalitet u bolesnika nakon zatajenja srca. Žene koje boluju od RA imaju dva do tri puta veći rizik od infarkta miokarda, čak i kada ne postoje tradicionalni faktori rizika [20]. Bolesnici od RA imaju manju učestalost anginoznih bolova i dva puta češće razvijaju tzv. "nijemi infarkt" i naglu srčanu smrt. Aterosklerotski plakovi u bolesnika od RA češće su nekalcifikovani i stoga vulnerabilniji [17]. Uz infarkt miokarda, nezavisno od dobi, incidencija zatajenja srca u bolesnika od RA, takođe, je približno dva puta veća u odnosu na opštu populaciju [18].

Zbog značajnog uticaja zapaljenja na učestalost KVB u bolesnika sa RA, postavlja se pitanje da li je danas kardiovaskularni rizik niži nego prije zbog primjene novih efikasnijih lijekova, ponajprije bioloških. U toku su brojna istraživanja posvećena ovom pitanju, ali i dalje s oprečnim rezultatima. Liječenje upale tradicionalnim antireumatskim lijekovima koji modifikuju bolest (DMARD) dovodi do porasta ukupnog holesterola, ali je više izražen porast HDL-holesterola, što rezultira povoljnijim aterogenim indeksom [19-21]. Na isti način primjena anti-TNF-alfa lijekova povezana je sa znatnijim porastom HDL-a, triglicerida i ukupnog holesterola, no većina njih pokazala je da tzv. aterogeni indeks nije signifikantno promijenjen, odnosno da je taj porast tek umjeren (< 25%) [19]. Nedavno objavljena meta-analiza 20 studija potvrđuje da anti-TNF-alfa lijekovi sveukupno smanjuju

mogućnost za kardiovaskularnu bolest, ali su potrebna daljnja istraživanja za jasna saznanja [22].

Prema našim rezultatima, na kraju praćenja je od 50 bolesnika 48 (96%) uzimalo NSAID, a rezultati ispitivanja pridruženih bolesti su pokazali da je od bolesti gastrointestinalnog trakta četiri (8%) bolesnika imalo endoskopski potvrđen erozivni gastritis i dva (4%) bolesnika endoskopski dokazan ulkus duodenuma. Peptički ulkus je bolest koja pogađa 10% svjetske populacije. Infekcija *Helicobacter pylori* i upotreba NSAID su vodeći uzroci peptičke ulkusne bolesti. Interakcija NSAID i *Helicobacter pylori* infekcije u razvoju peptičkog ulkusa je kontroverzna. Veliki broj autora je ispitivao ulogu NSAID u učestalosti i kliničkim oblicima nekomplikovane peptičke ulkusne bolesti. U jednom od radova ispitivanu grupu je sačinjavala 1091 osoba, od kojih je 7% bolesnika imalo endoskopski verifikovan peptički ulkus. Od te grupe bolesnika, 30 je imalo peptički ulkus povezan sa upotrebom NSAID i 46 bolesnika ulkus druge etiologije [17]. Od bolesnika sa hroničnim gastritisom (n = 599), 71 bolesnik je imao pozitivan test na *Helicobacter pylori*, a 108 bolesnika je uzimalo NSAID. Od bolesnika sa normalnom želudačnom histologijom (n = 492), 75 bolesnika je koristilo NSAID. Rezultati su pokazali da je jedini važan faktor rizika za peptički ulkus kod bolesnika koji su uzimali NSAID bila infekcija sa *Helicobacter pylori* (stepen vjerovatnoće 3,10; 95% CI 1,30-7,30), dok dispepsija, muški pol, godine starosti i anemija, prema rezultatima ovog istraživanja, nisu bili značajni faktori rizika. Zaključeno je da upotreba NSAID povećava rizik od peptičkog ulkusa 3-5 puta u bolesnika sa *Helicobacter pylori* pozitivnim, ali i sa *Helicobacter pylori* negativnim testom [22-26].

Pluća su najčešće mesto za infekcije kod RA, a mogu da čine i do 70% svih akutnih infekcija kod ovih bolesnika. Velika multicentrična studija nije pokazala povećanje hospitalizacije zbog upale pluća kod pacijenata sa RA kao direktne posljedice uzimanja DMARD. Međutim, studija je pokazala povećan rizik od hospitalizacije zbog upale pluća kod pacijenata koji uzimaju oralne kortikosteroide i utvrdila da taj rizik raste sa povećanjem doze [23]. Ovo je potvrdilo druga saznanja da dugoročna terapija kortikosteroidima može biti glavni doprinoseći faktor u razvoju infekcija donjih

respiratornih puteva. Jedna od studija je pokazala da su incidenca infekcije donjih respiratornih puteva i smrtnost povezana sa njima udvostručene kod RA, i predložila niz mjera za njihovo smanjenje [24]. Među njima su bili imunizacija svih pacijenata protiv pneumokoka i gripa, izbjegavanje dugoročnih oralnih kortikosteroida i privremenog prekida DMARD tokom bilo koje interkurentne infekcije koja zahtijeva antibiotike. Kada su primijenjene ove smjernice, učestalost upale pluća među bolesnicima sa RA se smanjila četiri puta, sa sličnim smanjenjem smrtnosti. Ovi nalazi su bili nezavisni od starosti, pola i statusa pušenja. Potrošnja oralnih kortikosteroida se smanjila za 50%, dok je stopa imunizacije oboljelih od RA protiv gripa poboljšana za 86%, a protiv pneumokoka do 65% [24-30].

Nedavno je u velikoj seriji od gotovo 600 bolesnika sa RA potvrđena povezanost RA sa povećanjem opstruktivne bolesti pluća [31]. Gotovo 10% pacijenata sa RA ima evidentne poremećaje disajnih puteva i povezanost sa faktorima kao što su muški pol, pušenje i slaba kontrola bolesti. Sada postoji sve više dokaza da sva anti-TNF sredstva koja se koriste kod liječenja RA mogu ubrzati progresiju osnovne intersticijske bolesti pluća (IBP). Bilo je nekoliko izveštaja o pacijentima sa blažim IBP-om na početku korišćenja etanercepta, [32] infliximaba [33] i adalimumaba [34], koji su se brzo razvili u progresivne i ponekad u fatalne plućne fibroze. Nejasno je kod koliko je od ovih slučajeva uzrok metotreksat (MTX), koji se obično propisuje. Međutim, Britansko društvo za reumatološki biološki registar je otkrilo da je procenat smrtnosti od IBP-a povećan tri puta kod onih pacijenata koji primaju anti-TNF terapije u odnosu na kontrolu pacijenata samo na MTX-u, iako se pristrasnost ne može u potpunosti isključiti kao faktor, bilo kao posljedica izbora težih slučajeva za anti-TNF terapiju ili kao rezultat grupisanja slučaja [29]. Uz ove nalaze je predloženo da pacijenti sa prethodnim RA-IBP ne bi trebalo primati anti-TNF terapiju [35-37].

Bolesnici sa RA imaju povećan rizik od infekcija, prije svega respiratornog i urinarnog

sistema [30]. Ovaj povećan rizik korelira s aktivnošću i težinom bolesti. Dodatni faktori rizika su dob, aktivnost bolesti, te plućni i kardiovaskularni komorbiditet [30]. Primjena lijekova može dodatno povisiti taj rizik. Liječenje glukokortikoidima ponajviše je vezano uz povećan rizik ozbiljnih bakterijskih infekcija [19]. Za anti-TNF- α lijekove postoje nekonzistentni podaci, no ipak se smatra da oni povećavaju rizik od infekcija u početku liječenja, dok se u dugotrajnoj primjeni taj rizik smanjuje. Rizik od reaktivacije tuberkuloze dokazano je udružen s primjenom ovih lijekova [19].

RA kao hronična upalna bolest pospješuje gubitak koštane mase koji korelira s težinom i aktivnosti bolesti. Dodatni faktor rizika je hronična primjena glukokortikoida, kao i smanjenje fizičke aktivnosti koja je udružena s aktivnom bolešću i s njenim hroničnim posljedicama na muskuloskeletnom sistemu [19].

Zaključak

Prema rezultatima našeg istraživanja 56% bolesnika sa RA je imalo neki od komorbiditeta, pri čemu je dominirao kardiovaskularni komorbiditet (26%), 12% bolesnika imalo je bolesti endokrinog sistema, a bolesti gastrointestinalnog 4% ispitanika. Tokom jednogodišnjeg perioda praćenja registrovan je porast učestalosti sva tri komorbiditeta. Od pridruženih bolesti kardiovaskularnog sistema najveći broj oboljelih je imao hipertenziju i ishemijsku bolest srca, od bolesti endokrinog sistema najčešći je bio dijabetes i poremećaj štitnjače, a od gastrointestinalnih najčešći su bili erozivni gastritis, ulkus želuca ili duodenuma.

Komorbiditet u bolesnika sa RA otežava i/ili ograničava liječenje primarne bolesti, te negativno utiče na kvalitet života bolesnika, kao i na ishode bolesti. Sprečavanjem i pravovremenim liječenjem komorbiditeta, kao i osnovne bolesti osiguravamo kvalitet života i bolji ishod bolesnika.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Yelin E, Meenan RF, Nevitt M, Epstein WV. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social and work factors. *Ann Intern Med* 1980;93:551-6.
2. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. New York: Mc.Graw-Hill; 2001. p. 1928-37.
3. Pukušić S, Morović-Vergels J. Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritisom. *Reumatizam* 2014;61:31-6.
4. Pincus T, Callahan LF. What is natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123-51.
5. Kitas GD, Banks M, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med JRCPL* 2001;1:18-21.
6. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ. National study of a cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis and other rheumatic conditions: a 20 year follow up study. *J Rheumatology* 2003;30:958-65.
7. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
8. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999;38:668-74.
9. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
10. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol* 2008;35:1005-14.
11. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:189-94.
12. Kelly CA, Hamilton J. What kills patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2007;46:183-4.
13. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and general population. *Arthritis Rheum* 2007;56:3583-7.
14. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:340-6.
15. Malik S, Kelly C, Hamilton J, Heycock C, Saravanan V, Rynne M. Has cause of death in rheumatoid arthritis changed recently? *Rheumatology* 2013;52(Suppl.1):73.
16. Tomašević-Todorović S, Branković S. Pridružena oboljenja i reumatoidni artritis. *Praxis medica* 2008;36:65-7.
17. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986;315:1519-24.
18. Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:929-4.
19. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
20. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
21. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
22. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:518-31.
23. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, et al. Autoantibodies and risk of cardiovascular events. *J Rheumatol* 2009;36:2462-9.
24. Hürlimann D, Enseleit F, Ruschitzka F. Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis. *Herz* 2004;29:760-8.
25. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
26. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and risk of hospitalisation for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs and anti-tumour necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
27. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:139-45.
28. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.
29. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32: 858-73.
30. Housden M, Bell G, Heycock C, Hamilton J, Saravanan S, Kelly CA. How to reduce morbidity and mortality from chest infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Med* 2010;10:326-9.
31. Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, et al. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res* 2013;65:1243-50.
32. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of pre-existing interstitial lung disease after admin-

- istration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2007;34:1151-4.
33. Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosingalveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004;27:1266-7.
34. Collins K, Todd A, Rynne M, Hamilton J, Saravanan V, Kelly CA. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007;8:1379-80.
35. Dixon W, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from BSR Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1086-91.
36. Saravanan V, Kelly CA. Drug related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:787-90.
37. Kelly C, Saravanan V. Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:3221-30.

Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis

Ivan Radić¹, Verica Prodanović², Marijana Kovačević², Snežana Mališ², Nikolina Dukić²

¹Faculty of Medicine, University of Priština temporarily settled in Kosovska Mitrovica, Serbia

²University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease that leads to deformation and destruction of joints, reducing the patient's ability to work and significantly affecting the quality of life. In about 80% of patients, the disease begins gradually and becomes clinically apparent after some infection, physical or psychological trauma, or birth. Comorbidities (associated diseases) are not rare in patients with RA. On average, one patient with RA has 1.6 comorbidities. The aim of this research is to examine the incidence of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis as well as the change of incidence during one year of observation.

Methods. The study included 50 patients with RA who were treated both in health care centers and hospitals in the region of Herzegovina. The diagnosis was made according to the revised criteria of the American College of Rheumatology in 1987.

Results. Among patients treated for RA, there were more women (74%) than men (26%). The average age of women was 55.58±12.6, and men 58.08±11.16 years. The highest number of patients with RA (26%) had cardiovascular diseases (hypertension, angina pectoris, valvular heart disease), 12% of patients with RA had endocrine diseases (diabetes mellitus and thyroid gland diseases) and 4% of patients with RA had gastrointestinal diseases. The incidence of all comorbidities was increasing during the observation.

Conclusion. High percentage of patients with rheumatoid arthritis has associated diseases among which the most common ones are cardiovascular diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis, comorbidity, prevalence