

# Učinak biološke terapije na razinu serumskih urata u psorijatičnom artritisu

---

Maleš, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:301261>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-17**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Maleš**

**UČINAK BIOLOŠKE TERAPIJE NA RAZINU SERUMSKIH URATA U  
PSORIJATIČNOM ARTRITISU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2020./2021.**

**Mentorica:  
doc. dr. sc. Dijana Perković**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Maleš**

**UČINAK BIOLOŠKE TERAPIJE NA RAZINU SERUMSKIH URATA U  
PSORIJATIČNOM ARTRITISU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2020./2021.**

**Mentorica:  
doc. dr. sc. Dijana Perković**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Definicija.....	2
1.2 Epidemiologija.....	2
1.3 Etiologija.....	2
1.4 Patogeneza.....	3
1.5 Klinička slika.....	4
1.6 Dijagnoza.....	6
1.7 Liječenje.....	10
1.8 Prognoza.....	15
1.9 Urati.....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	17
3. MATERIJALI I METODE.....	19
3.1 Organizacija studije.....	20
3.2 Ispitanici.....	20
3.3 Mjesto istraživanja.....	20
3.4 Metode.....	20
3.5 Statistički postupci.....	22
4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA.....	29
6. ZAKLJUČAK.....	33
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	35
8. SAŽETAK.....	43
9. SUMMARY.....	45
10. ŽIVOTOPIS.....	47

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Dijani Perković što me pristala voditi zadnjim poglavljem moga studiranja. Hvala na izdvojenom vremenu, trudu i idejama koje su mi pomogle u pisanju ovoga rada.*

*Zahvaljujem isto tako svojoj obitelji, prijateljima, kolegama i svome Anti na beskrajnoj podršci i pozitivnim djelima kojima su me pratili prilikom moga studiranja. Naposljetku, zahvaljujem im što su uvijek vjerovali u mene, čak i kada ja sama nisam.*

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

**ACR** – engl. *American College of Rheumatology*

**AH** – arterijska hipertenzija

**ANA** – antinuklearna protutijela (engl. *antinuclear antibodies*)

**anti-CCP** – anticitrulinska protutijela

**AS** – ankilozantni spondilitis

**BBZ** – broj bolnih zglobova

**BHSA** – beta hemolitički streptokok skupine A

**BOZ** – broj otečenih zglobova

**c-AMP** – ciklički adenzin monofosfat

**CASPAR** – engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*

**CRP** – C-reaktivni protein

**CT** – kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

**DAS28** – engl. *Disease Activity Score*

**DIP** – distalni interfalangealni (engl. *distal interphalangeal*)

**DM** – šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*)

**DMARD** – antireumatski lijekovi koji utječu na tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*)

**DNK** – deoksiribonukleinska kiselina

**ELISA** – engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*

**ESR** – sedimentacija eritrocita (engl. *erythrocyte sedimentation rate*)

**GUESS** – engl. *Glasgow Ultrasound Enthesis Scoring System*

**HLA** – sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*)

**Ig** - imunoglobulin

**IL** - interleukin

**IL-23R** – receptor za interleukin 23

**IMPACT** – engl. *Identification and Management of Psoriasis Associated Comorbidity*

**ITM** – indeks tjelesne mase

*i.v.* - intravenski

**JAK** – Janus kinaza

**KBC** – Klinički bolnički centar

**KVB** – kardiovaskularne bolesti

**MCP** – metakarpofalangealni (engl. *metacarpophalangeal*)

**MHC** – glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

**MIPA** – engl. *Methotrexate in psoriatic arthritis*

**MR** – magnetska rezonanca

**NSAID** – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

**PASI** – engl. *Psoriasis Area and Severity Index*

**PDE4** – fosfodiesteraza 4

**PIP** – proksimalni interfalangealni (engl. *proximal interphalangeal*)

*p.o.* - peroralno

**PsA** – psorijatični artritis

**RA** – reumatoidni artritis

**RF** – reumatoidni faktor

*sc.* - supkutano

**SE** – sedimentacija eritrocita

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**TICOPA** – engl. *Study of tight control PsA*

**TNF-alfa** – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *Tumour Necrosis Factor alpha*)

**TNFi** – inhibitor čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *Tumour Necrosis Factor alpha inhibitor*)

**VAS** – vizualna analogna skala



## **1. UVOD**

## 1.1 Definicija

Psorijatični artritis (PsA) je imunološki posredovana upalna bolest zglobova kroničnoga tijeka koja se obično javlja u bolesnika sa psorijazom (1). PsA je heterogena bolest koja se prezentira upalom perifernih zglobova i enteza, no zahvaća i zglobove aksijalnog skeleta, kožu i nokte (2, 3). Kliničke manifestacije variraju te s vremenom jedan oblik zglobne bolesti može prijeći u drugi. Spada u skupinu seronegativnih spondiloartropatija, iako manji broj bolesnika ima pozitivna anticitrulinska protutijela (anti-CCP) i reumatoidni faktor (RF) (4). Bolest prate brojni komorbiditeti kao što su kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, metabolički sindrom i uveitis (3).

Psorijaza je upalna kožna bolest epidermisa i dermisa karakterizirana prekomjernim bujanjem stanica epidermisa – keratinocita (5). Najčešći oblik bolesti je kronični plak (lat. *Psoriasis vulgaris*) (6). Iako može zahvatiti bilo koji dio tijela, najčešće se javlja na ekstenzornim stranama laktova i koljena te nešto rjeđe na interglutealnom području i području pupka (3).

## 1.2 Epidemiologija

PsA u jednakoj mjeri pogađa muškarce i žene; najčešće u dobi od 40 do 50 godina. Prema metaanalizi Scotti-a i suradnika procijenjena prevalencija PsA u svijetu je 133 na 100000 stanovnika, a incidencija 83 na 100000 stanovnika s izraženom geografskom heterogenošću (7). Tako se prema međunarodnim podacima prevalencija kreće od 1 na 100000 u Japanu do 420 na 100000 stanovnika u Italiji. Razlog toj varijabilnosti vjerojatno je i u različitim dijagnostičkim kriterijima i klasifikacijama bolesti primjenjivanim diljem svijeta, kao i u okolišnim i genetskim čimbenicima koji su odgovorni za varijabilnost i unutar određene geografske regije (8).

Ukupna prevalencija bolesnika s psorijazom koji razvijaju PsA je 19,7% , dok je u Europi zabilježena prevalencija od 22,7%. Dakle, PsA se javlja u jednog od 4 pacijenta s psorijazom (9).

## 1.3 Etiologija

Etiologija i patogeneza PsA nisu u potpunosti razjašnjene (1). Smatra se da se radi o složenom međudjelovanju genetske podloge i čimbenika okoliša što uzrokuje imunološki posredovanu upalu kože, enteza i zglobova s mogućim zahvaćanjem drugih organskih sustava (4).

Značajka reumatskih bolesti, uključujući i PsA, je da naslijeđe igra važnu ulogu u razvoju bolesti. Načini nasljeđivanja gena su najčešće poligeni. Pri sumnji na PsA, prisutnost psorijaze ili PsA u drugih članova obitelji ili rodbine pomaže u postavljanju dijagnoze. Procjenjuje se da će 15% rodbine bolesnika s potvrđenom dijagnozom PsA razviti PsA, dok će dodatnih 30% do 45% razviti i psorijazu (10). Određeni geni sustava humanog leukocitnog antigena (engl. *Human leukocyte antigen*; HLA) koji sudjeluju u regulaciji imunološkog prepoznavanja i prezentacije antigena dovedeni su u vezu s razvitkom PsA. U ovih bolesnika češće nalazimo *HLA-B\*08:01*, *HLA-B\*27:05*, *HLA-B\*38:01*, *HLA-B\*39:01*, *HLA-B\*57:01*, i *HLA-C\*06:02*. Iako je za nastanak psorijaze i PsA vjerojatno odgovorno mnoštvo zajedničkih gena, postoje geni specifični za PsA koji se ne pronalaze u pacijenata sa psorijazom i obrnuto. Također, pojedini geni povezani su s razvitkom pojedinih oblika PsA, kao naprimjer HLA-DR4 sa simetričnim poliartritisom (koji slični reumatoidnome) i HLA-B27 sa zahvaćanjem aksijalnog skeleta. Iz skupine gena koji ne pripadaju sustavu HLA, a sudjeluju u aktivaciji imunološkoga odgovora i upale, ističe se gen za receptor za interleukin-23 (IL-23R). IL-23 središnji je interleukin u patogenezi PsA (4).

Utjecaj okoliša na razvoj bolesti još se istražuje. Mogući okolišni čimbenici rizika su izlaganje antibioticima i infekcija beta hemolitičkim streptokokom skupine A (BHSA) koji djeluje kao superantigen (1, 4). S nastankom psorijaze povezuje se Koebnerov fenomen, pojava u kojoj oštećenje kože izaziva izbijanja psorijatičnih promjena. Nastavno, 'duboki' Koebnerov fenomen opisuje epizode artritisa nakon traume zgloba. Izgleda da je jedini zaštitni čimbenik duhan (11, 12).

#### **1.4 Patogeneza**

Osnovu patogeneze PsA čine osjetljiva genska podloga pojedinca i autoreaktivnost. Za sposobnost reakcije na vlastito odgovorna je skupina T stanica osjetljiva na vlastite proteine i molekule Glavnog sustava histokompatibilnosti (engl. *Major histocompatibility complex*; MHC). Prije razvitka bolesti navedeni čimbenici su u stanju mirovanja. No, okolišni čimbenik kao što je mehanička trauma ili infekcija može pokrenuti upalnu reakciju koja zahvati zglobove i kožu. Upalni proces u PsA podrazumijeva infiltraciju enteza i sinovije pomagačkim i T-stanicama te odgovor zahvaćenih tkiva na infiltrat i produkte upale (4, 10).

Jednom pokrenuta, upalna reakcija prelazi u kronični oblik u kojem makrofazi i dendritičke stanice zauzimaju središnju ulogu u proizvodnji najvažnijega citokina, IL-23. U

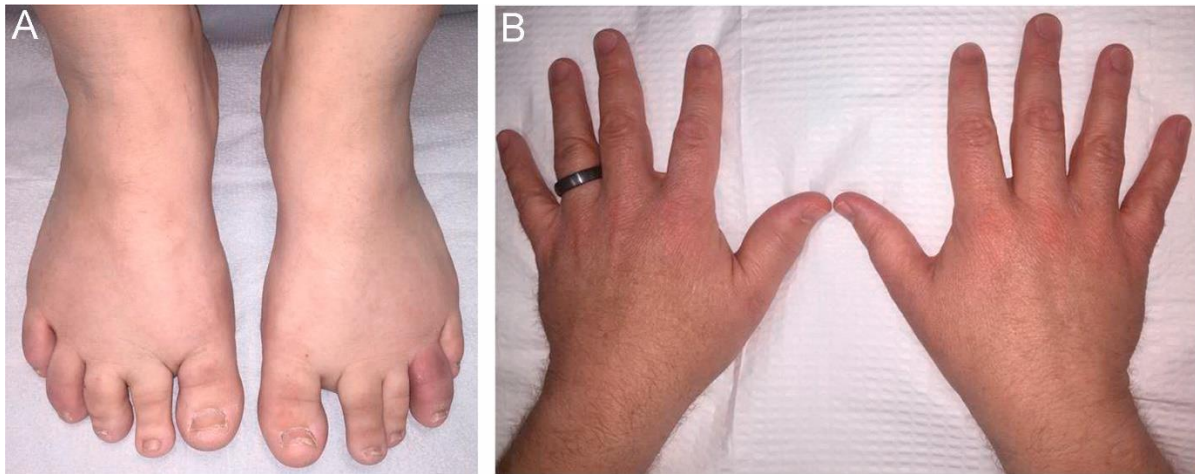
upalnome infiltratu prevladavaju CD8+ T stanice uz prisutnost CD4+ Th17 stanica, ILC3 i gama delta stanica. One, osim IL-23, proizvode i IL-17, IL-22 te čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *Tumour Necrosis Factor alpha*; TNF-alfa). Navedeni proupalni citokini privlače neutrofile koji ulaze u sinovijalnu tekućinu, aktiviraju sinoviocyte i lokalno potiču angiogenezu što uzrokuje reakciju sinovijalnog tkiva koje proliferira. Na mjestu upale događa se i pregradnja kosti gdje aktivirani osteoklasti razgrađuju kost, a osteoblasti sudjeluju u stvaranju nove kosti (4). Za razliku od RA kojem je glavna patološka lezija sinovitis, u PsA nešto je važniji entezitis, upala mjesta hvatišta ligamenata, tetiva i zglobnih čahura. Distalni interfalangealni zglobovi (engl. *distal interphalangeal*; DIP) često zahvaćeni u PsA upravo zbog toga što sadrže više enteza nego sinovijalnoga tkiva (13, 14).

Otkriće patogenetskih mehanizama i mreže citokina pomoglo je u razvoju biološke terapije usmjerene na pojedine citokine kao što su TNF-alfa inhibitori, IL-17-, IL-12/23-inhibitori i drugi (4).

## 1.5 Klinička slika

Klinička prezentacija bolesnika s PsA razlikuje se i ovisi o zahvaćenosti zglobova. Psorijaza obično prethodi razvoju PsA te težina kliničke slike psorijaze može pretskazati veći rizik za obolijevanje od PsA (1, 3). U skupini bolesnika s psorijazom u dobi od 30 do 50 godina, prvi simptomi PsA se javljaju nakon 5-12 godina kožne bolesti (15). Nije dokazana povezanost između težine kliničke slike psorijaze i PsA što znači da bolesnici s PsA mogu imati blagu kožnu bolest s ozbiljnim zahvaćanjem zglobova i obrnuto (16).

Pacijenti s PsA se najčešće prezentiraju oteklinom, ukočenošću i bolovima u zglobovima i okolnim tkivima, posebno entezama. PsA zahvaća periferne ili aksijalne zglobove, dok se u 50% slučajeva javlja bolnost i u kralježnici i u perifernim zglobovima. U 95% bolesnika PsA zahvaća periferne zglobove, dok samo 5% ima isključivo zahvaćene aksijalne zglobove u vidu spondiloartritisa. Nadalje, daktilitis ili 'kobasičasti prst' posebno je obilježje PsA, a odnosi se na otok zglobova, tetiva, ligamenata ili sinovijalnoga tkiva na šakama i/ili stopalima (Slika 1). Entezitis je najčešći u Ahilovoj tetivi, plantarnoj fasciji, kralježnici i zdjelici (16). Nije rijetka ni bolnost u prsnome košu, prvenstveno na mjestima hvatišta rebara za prsnu kost ili kralježnicu (1).



**Slika 1.** Daktilitis a) prstiju stopala i b) prstiju šake.

**Preuzeto s:**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017217306261>

Klinički tijek bolesti je progresivan, obilježen remisijama i razdobljima pogoršanja zglobnih tegoba. Napredovanjem bolesti nastaju trajna oštećenja i deformacije zglobova. (1, 16). Prema klasifikaciji po Wrightu i Mollu iz 1973. godine, PsA klinički možemo podijeliti u 5 oblika (Tablica 1) (1).

**Tablica 1.** Klinička podjela psorijatičnog artritisa

- 
1. klasični oblik sa zahvaćenim noktima i distalnim zglobovima prstiju
  2. mutilirajući artritis s osteolizom falangi
  3. simetrični poliartritis nalik reumatoidnome
  4. asimetrični monoartritis/oligoartritis ('kobasičasti prst')
  5. periferni artritis s tipičnim ankilozantnim spondilitisom
- 

Preuzeto i prilagođeno prema: Klasifikacija po Wrightu i Mollu, 1973. g (1)

Osim navedenih zglobnih očitovanja, u bolesnika s PsA se razvijaju brojni komorbiditeti koji su prikazani u Tablici 2 (17).

**Tablica 2.** Česti komorbiditeti u bolesnika s psorijatičnim artritisom

---

kardiovaskularne bolesti	upalna bolest crijeva	osteoporoza
metabolički sindrom	masna jetra	infekcije
pretilost	uveitis	depresija
šećerna bolest	bubrežne bolesti	giht
dislipidemija		

---

## 1.6 Dijagnoza

Iako se isprva smatralo da je PsA benignog tijeka, istraživanja su pokazala da ga je važno prepoznati na vrijeme zbog progresivne i destruktivne prirode ove bolesti i pratećih kardiovaskularnih komorbiditeta. Usprkos tomu, čak 50% slučajeva PsA u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ostaje neprepoznato (18). Zbog nepovezanosti kožnih i zglobnih simptoma, i dermatolozi i reumatolozi ističu da se PsA nedovoljno dijagnosticira u bolesnika s psorijazom (19). Stoga se preporučuje da se primjenom raznih upitnika olakša prepoznavanje bolesnika s psorijazom koji trebaju daljnju obradu reumatologa. U čestoj su uporabi upitnici: engl. *The Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (PASQ)*, *Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST)* i *Toronto Psoriatic Arthritis Screen (To PAS)* (20, 21).

Pri prvome pregledu bolesnika, prisutnost asimetričnog artritisa, kobasičastih prstiju, entezitisa, zahvaćanja DIP zglobova te upalna križobolja, pobudit će sumnju reumatologa na PsA. Tipične psorijatične promjene na koži i noktima pomažu u postavljanju dijagnoze. (Slika 2) (1). U 10-15% bolesnika artritis se razvije prije nego psorijaza. U tim slučajevima, druge značajke kao obiteljska anamneza psorijaze, tipični raspored mišićno-zglobnih promjena i negativni nalazi seroloških testova, mogu pomoći u razlikovanju PsA od drugih artritisa (18).



**Slika 2.** Psorijaza na skrivenim mjestima. a) U periumbilikalnom području b) na vlasištu c) u interglutealnoj brazdi d) na noktima.

**Preuzeto s:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297592/figure/F0001/?report=objectonly>

Za postavljanje dijagnoze PsA često se primjenjuju CASPAR (od engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) kriteriji iz Tablice 3. Simptomi se odnose na mišićno koštani sustav i uključuju artritis, entezitis i/ili spondilitis (18). CASPAR kriteriji u uporabi su zbog heterogene prirode bolesti i prisutnosti različitih kliničkih fenotipa PsA.

**Tablica 3.** CASPAR kriteriji za psorijatični artritis

Prisutnost upalne zglobne bolesti (na perifernim zglobovima, kralježnici ili entezama) uz 3 ili više boda od slijedećih:		
<b>Obilježje</b>	<b>Opis</b>	<b>Bodovi</b>
Trenutno prisutna psorijaza/	Kožna bolest ili plak potvrđeni od strane reumatologa ili dermatologa	2 (trenutna psorijaza)/
Psorijaza u osobnoj anamnezi/	Navodi je pacijent, liječnik obiteljske medicine, dermatolog, reumatolog ili drugi kvalificirani zdravstveni radnik	1 (psorijaza u anamnezi)
Psorijaza u obiteljskoj anamnezi	Prisutnost psorijaze u rođaka u prvom i drugom koljenu pacijenta	
Psorijatična distrofija nokta na trenutnom fizikalnom pregledu	Oniholiza, foveola, hiperkeratoza	1
Negativni reumatoidni faktor	Utvrđen bilo kojom metodom osim lateks-metodom. Preporučuje se ELISA ili neflometrija, koristeći referentni interval lokalnoga laboratorija	1
Daktilitis (trenutno prisutan ili otprije potvrđen od strane reumatologa)	Otok cijeloga prsta	1
Radiološki dokazi stvaranja nove kosti jukstaartikularno	Osifikacija pokraj rubova zglobova (isključuje formaciju osteofita) na rentgenogramima šaka i stopala	1

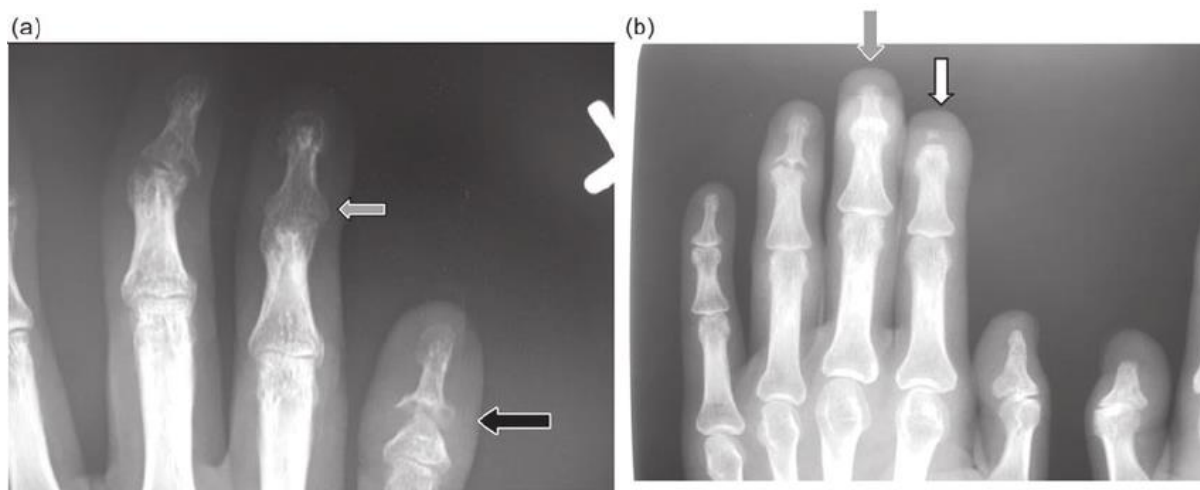
ELISA –engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*  
CASPAR – engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*

U laboratorijskim nalazima bolesnika rijetko se nalaze veća odstupanja. Od hematoloških poremećaja može se javiti anemija i poliklonska hipergamaglobulinemija. Markeri sistemske upale, C-reaktivni protein (CRP) i sedimentacija eritrocita (SE) povišeni u tek 50% pacijenata; i to češće u fazi aktivne bolesti. RF i anti-CCP rijetko su pozitivni (10% slučajeva) (1,22). Antinuklearni faktor (ANA) može biti pozitivan, ali obično u niskome titru od >1:80 u 14% pacijenata (23). Ovisno o aktivnosti kožne bolesti, u 10-20% slučajeva nađu se povišene razine urata - hiperuricemija (1).

Osim anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih nalaza, u dijagnostici PsA pomažu i radiološke pretrage. Za procjenu stanja zglobova i određivanja tipa bolesti, uputno je napraviti radiološku obradu šaka, stopala i sakroilijakalnih zglobova (1). Radiološke promjene u PsA uključuju erozije zahvaćenih zglobova, destrukciju zglobova, sužavanje zglobnih prostora, a rijetko i takozvani '*pencil in cup*' deformitet (Slika 3) (4). Jedno od tipičnih obilježja



PsA je razaranje postojeće kosti i patološko stvaranje nove kosti (4). Također, na radiogramu se vidi periostalna reakcija i odsutnost osteoporoze najčešće DIP zglobova, što pomaže razlučiti promjene uzrokovane RA koje obilježavaju promjene metakarpofalangealnih (engl. *metacarpophalangeal*; MCP) i proksimalnih interfalangealnih (engl. *proximal interphalangeal*; PIP) zglobova uz osteoporozu (1).



**Slika 3.** Prikaz tipičnih radioloških obilježja PsA. a) 'Pencil in cup' deformiteti (prikazani crnom strjelicom) i ankiloza DIP-a (prikazana sivom strjelicom) prikazani na istoj šaci. b) Resorpcija vrška distalne falange (prikazana bijelom strjelicom) i ankiloza DIP-a (prikazana sivom strjelicom) na istoj šaci.

**Preuzeto s:**

[https://www.researchgate.net/publication/277013749\\_Psoriatic\\_Arthritis\\_an\\_update\\_on\\_classification\\_clinical\\_feature\\_and\\_therapies](https://www.researchgate.net/publication/277013749_Psoriatic_Arthritis_an_update_on_classification_clinical_feature_and_therapies)

Ultrazvučne metode mogu pomoći u identifikaciji bolesnika u ranoj fazi bolesti i onih koji u inicijalnoj prezentaciji nemaju klasičnu kliničku sliku (3). U takvim slučajevima bi od pomoći mogao biti GUESS (od engl. *Glasgow Ultrasound Enthesis Scoring System*) indeks. Gisondi i suradnici koristili su GUESS indeks u procjeni stanja enteza bolesnika s psorijazom u usporedbi s kontrolama. Pronašli su da su enteze u tih bolesnika bile deblje te je srednji GUESS indeks bio veći u odnosu na kontrolne slučajeve. Također su otkrili da je u dvogodišnjem praćenju 3 od 10 bolesnika razvilo PsA (24).

Scintigrafija se u dijagnostici PsA danas uglavnom koristi za dijagnosticiranje upalnih promjena u entezama i sakroilijakalnim zglobovima. Scintigrafiju su u široj primjeni zamijenili ultrazvuk i magnetna rezonanca (MR). Kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*; CT) se može koristiti u procjeni stanja kralježnice zahvaćene upalnim procesom, dok nema široku primjenu u analizi stanja perifernih zglobova. MR ima prednost pred planarnom radiografijom u detektiranju ranih promjena kao što su sinovitis, edem kosti te erozije na šakama i stopalima (25).

Diferencijalna dijagnoza PsA uključuje RA, osteoartritis, artritis uzrokovan kristalima (giht i pseudogiht) te druge seronegativne spondiloartropatije kao što su reaktivni artritis, enteropatski artritis i ankilozantni spondilitis (AS) te ih je potrebno isključiti prije postavljanja konačne dijagnoze (16).

## 1.7 Liječenje

Posljednjih godina sve bolje razumijevanje patofiziologije psorijaze i PsA dovelo je do razvitka novih terapijskih opcija, prvenstveno biološke terapije. Prikladan odabir liječenja, kao i što ranije započinjanje liječenja može usporiti, čak i zaustaviti napredovanje bolesti (25).

Ciljevi liječenja PsA odnose se na kontrolu upalne aktivnosti bolesti, smanjivanje boli, zaustavljanje destrukcije te poboljšanje pokretljivosti zglobova (26). Poboljšanje kvalitete života bolesnika, promjene u načinu života i liječenje komorbiditeta potrebni su koliko i liječenje zglobne bolesti. Postoje mnoge opcije liječenja koje ovise o obilježjima bolesti pojedinoga bolesnika. Stoga je potrebno kontinuirano klinički procjenjivati stanje bolesti (25).

Liječenje PsA danas se uglavnom temelji na smjernicama iz 2015. godine i najnovijim spoznajama utemeljenim na dokazima. Prva terapijska linija su nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*; NSAID), uz dodavanje jednog od antireumatskih lijekova koji utječu na tijek bolesti (engl. *single disease modifying drugs*; DMARD). Ukoliko ovakva terapija nije uspješna, prelazi se na kombinaciju 2 konvencionalna DMARD-a, a na posljepku se uključuje biološka terapija. Ovaj 'step up' pristup postao standard liječenja PsA zbog svoje ekonomske učinkovitosti, kao i zbog toga što ne postoje dokazi da početno agresivnija terapija poboljšava krajnji ishod bolesnika (18).

Većina bolesnika od početka bolesti uzima NSAID. Kod dugotrajnijeg uzimanja potreban je oprez zbog mogućih nuspojava. Kortikosteroidi se primjenjuju u početnim stadijima bolesti, često intraartikularno ili intramuskularno, kako bi brzo smanjili upalu u zahvaćenim zglobovima (18). No, unatoč njihovoj učinkovitosti u akutnoj fazi bolesti, nakon prestanka primjene čest je povrat bolesti; i to čak u 33% slučajeva (27). Oralna primjena kortikosteroida se ne preporučuje, između ostalog, zbog mogućeg pogoršanja kožne bolesti nakon prestanka uzimanja istih (18). Od DMARD-ova u liječenju PsA u upotrebi su metoreksat, sulfasalazin, ciklosporin te nešto rjeđe leflunomid.

Metotreksat pripada skupini antineoplastičnih i imunomodulatornih lijekova. Po svome mehanizmu djelovanja je antimetabolit što znači da sprječava sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNK) inhibirajući enzim dihidrofolat reduktazu. To objašnjava djelovanje metotreksata u smanjivanju psorijatičnih lezija u bolesnika s PsA pri čemu kontrolira prekomjerno bujanje stanica epitela, dok se u artritisu ne zna točan mehanizam njegovog djelovanja. Liječenje se započinje dozom od 2,5-5 mg te se nakon tjedan dana korištenja vrši provjera kompletne krvne slike i transaminaza. Ako su ti parametri uredni, postepeno se podiže doza lijeka. Doza se povećava do željenoga učinka koji se očekuje kroz 4-8 tjedana te najčešće iznosi 10-25 mg jednom tjedno. Nakon postizanja povoljnoga odgovora na liječenje, potrebno je koristiti najmanju moguću dozu. Poznato je da više doze povećavaju rizik za depresiju koštane srži. Stoga se preporučuje svim pacijentima koristiti dodatke folne kiseline kako bi se smanjila toksičnost metotreksata. Toksičnost se odnosi na depresiju koštane srži, upalu desni, probavne simptome i alopeciju (28). Metotreksat je prvi lijek iz skupine DMARD-ova kojim se započinje liječenje iako su randomizirana kontrolirana istraživanja, kao što je MIPA (engl. *Methotrexate in psoriatic arthritis*) studija, pokazala učinkovitost samo u smanjivanju boli mjerene vizualnom analognom skalom (VAS) (29). No, u studiji TICOPA (engl. *Study of tight control PsA*) u 12-tjednome liječenju metotreksatom opaženo je poboljšanje od 40,8% u ACR 20 odgovoru (od engl. *American College of Rheumatology*), kao i pozitivan učinak na entezitis i daktilitis (30).

Sulfasalazin i njegovi metaboliti češće se koriste u liječenju upalne bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa, ali imaju svoju primjenu u liječenju RA i PsA. To su protuupalni lijekovi koji djeluju antibakterijski, imunomodulacijski te smanjuju aktivnost ciklusa arahidonske kiseline. Učinak se obično očituje kroz 1 do 3 mjeseca. Primjenjuje se u obliku želučanoopornih tableta od 500 mg (31). Dokazana je mala, ali statistički značajna učinkovitost sulfasalazina u liječenju PsA, no bez učinka na entezitis (32).

Ciklosporin je snažan imunosupresivni lijek koji bi se trebao koristiti u slučajevima PsA i psorijaze otpornih na liječenje; i to kratkotrajno do postizanja kliničkoga poboljšanja. Djeluje na limfocite, blokirajući ih u fazama mirovanja, smanjujući izlučivanje limfokina, kao IL-2, te smanjujući proizvodnju protutijela ovisnih o T-stanicama. Doziranje treba biti individualizirano i prilagođeno svakome pacijentu. Uputno je prestati uzimati ciklosporin nakon postizanja kliničkoga poboljšanja, a u slučaju relapsa, odnosno povrata bolesti, može se nastaviti s prethodno primijenjenim dozama (33).

Leflunomid je antimetabolit koji inhibira aktivnost enzima dihidroorotat dehidrogenaze te smanjuje proliferaciju stanica (34). Iako mu je dokazana učinkovitost randomiziranim kontroliranim istraživanjem, leflunomid se ne koristi često (35).

Konvencionalni DMARD-ovi se primjenjuju u liječenju simptomatskoga artritisa perifernih zglobova, dok nije dokazana učinkovitost u liječenju artritisa aksijalnog skeleta. Također nije dokazano da olakšavaju uvećanje, entezitis ili daktilitis, niti usporavaju napredovanje radioloških promjena kostiju i zglobova.

Kada je konvencionalna terapija neuspješna, uputno je prijeći na biološku terapiju. Trenutno je odobreno 17 lijekova u ciljanoj terapiji PsA. Kako bi se odabrala što bolja terapija, potrebno je procijeniti glavne odrednice bolesti kao što su bolest perifernih i aksijalnih zglobova, prisutnost daktilitisa, entezitisa i psorijaze (36).

Osnova biološke terapije u PsA je neutraliziranje učinka proupalnih citokina. Ti lijekovi inhibiraju upalne signale blokadom receptora na stanicama, neutraliziraju pojedini citokin monoklonskim protutijelom ili stimuliraju protuupalne citokine (1). Skupine lijekova, pojedini lijekovi, mehanizam djelovanja i način primjene prikazani su u Tablici 4 (37).

TNF inhibitori (TNFi) prvi su biološki lijekovi odobreni za PsA (3). To su monoklonska protutijela koja se specifično vežu za TNF i neutraliziraju njegov proupalni učinak. U uporabi su adalimumab, etanercept, golimumab, infliksimab i certolizumab pegol (37).

Etanercept je među prvima pokazao učinkovitost u liječenju PsA, s 87% bolesnika koji su imali pozitivan odgovor na terapiju u odnosu na 23% pacijenata koji su uzimali placebo (38).

U studiji IMPACT (od engl. *Identification and Management of Psoriasis Associated Comorbidity*) infliksimab je pokazao značajno poboljšanje artritisa i psorijaze, kao i učinak

na entezitis i daktilitis (39). Adalimumab, golimumab i certolizumab pegol pokazali su sličan pozitivan učinak (40-42).

Inhibitor interleukina 12 i 23 (IL-12/23), ustekinumab koji se prvenstveno koristi u terapiji psorijaze, pokazao se učinkovitim i u liječenju PsA. Trenutno se koristi kao druga linija liječenja zbog nešto slabije učinkovitosti u odnosu na TNFi (43).

Sekukinumab je monoklonsko protutijelo na IL-17A se u liječenju psorijaze pokazao superiornim u odnosu na etanercept i ustekinumab (44, 45). No, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se dokazala takva učinkovitost u liječenju PsA (18). Izgleda da je učinak IL-17A inhibitora, sekukinumaba i iksekizumaba, sličan učinku TNFi (46). Zbog važnosti Th17 puta u patogenezi PsA, novi su lijekovi usmjereni na taj put u razvoju i pokazuju obećavajuće rezultate (18).

Od novijih lijekova ističe se i apremilast, inhibitor fosfodiesteraze-4 (PDE4). Svoje protuupalno djelovanje ostvaruje blokadom PDE4 čime se povisuje razina cikličkog adenozin monofosfata (c-AMP) što regulira mrežu proupalnih citokina u stanicama (47). Apremilast nije hepatotoksičan te nisu potrebne kontrole krvne slike. Zbog toga se često koristi u praksi iako pokazuje manju učinkovitost nego biološka terapija (48).

Tofacitinib pripada skupini inhibitora Janus kinaza (JAK). Selektivnom inhibicijom JAK1, JAK2 i JAK3 smanjuje proizvodnju proupalnih citokina. Tofacitinib se pokazao učinkovitim u liječenju psorijaze, entezitisa i daktilitisa i poboljšanje u ACR 20 odgovoru (49).

**Tablica 4.** Biološki lijekovi korišteni za psorijatični artritis

Ime lijeka	Struktura	Mehanizam djelovanja	Doziranje	Indikacije
<b>TNF inhibitori</b>				
Infliksimumab (Remicade; biosimilari: Infeltra, Remsima)	Kimerično humano-mišje monoklonsko IgG protutijelo	Veže se na topljivi i transmembraski oblik TNF-alfa	5 mg/kg i.v. u 0., 2., i 6. tjednu praćeno dozom održavanja od 5 mg/kg i.v. svako 8 tjedana	Psorijaza / PsA
Etanercept (Enbrel; biosimilar: Benepali)	Fuzijski protein koji se sastoji od izvanstaničnog dijela receptora za TNF vezan za Fc fragment humanoga imunoglobulina G1 (IgG1)	Veže se na topljivi oblik TNF-alfa	50 mg sc. jednom tjedno; u liječenju psorijaze može se primijeniti doza od 25 mg 2 puta tjedno	Psorijaza / PsA
Adalimumab (Humira)	Humano monoklonsko IgG protutijelo	Inhibira TNF-vežući se na mjesto vezanja TNF na receptoru	40 mg sc. svako 2 tjedna; početna doza u PsA je 80 mg	Psorijaza / PsA
Golimumab (Simponi)	Humano monoklonsko IgG protutijelo	Veže se na topljivi i transmembraski oblik TNF-alfa	50 mg sc., jednom mjesečno	PsA
Certolizumab pegol (Cimzia)	Fuzijski protein koji se sastoji od humanizirane Fab podjedinice protutijela i polietilenglikola	Veže se na topljivi i transmembraski oblik TNF-alfa	400 mg sc. jednom tjedno tijekom 5 tjedana, praćeno 300 mg svako 4 tjedna	PsA
<b>Inhibitor IL-12/23</b>				
Ustekinumab (Stelara)	Humano monoklonsko IgG protutijelo	Veže se na p40 podjedinicu zajedničku IL-12 i IL-23	45 mg sc., sljedeća doza nakon 4 tjedna i onda jednom svako 12 tjedana	Psorijaza
<b>Inhibitori IL-17A</b>				
Sekukinumab (Cosentyx)	Humano monoklonsko IgG protutijelo	Veže se na IL-17A	300 mg sc. u 0., 2. i 4. tjednu; praćeno s 300 mg svako 4 tjedna	Psorijaza / PsA
Iksekizumab (Taltz)	Humanizirano monoklonsko IgG4 protutijelo	Veže se na IL-17A	160 mg sc. praćeno s 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu; terapija održavanja 80 mg svako 4 tjedna	Psorijaza / PsA
<b>Inhibitori fosfodiesteraze 4 (PDE4)</b>				
Apremilast (Otezla)	Mala molekula	Inhibitor PDE4	30 mg peroralno (p.o.) 2 puta dnevno	Psorijaza / PsA
<b>JAK inhibitori</b>				
Tofacitinib (Xeljanz)	Mala molekula	JAK inhibitor	5 mg p.o. 2 puta dnevno	PsA

*i.v.* – intravenski*sc.* – supkutano*p.o.* – peroralno

## 1.8 Prognoza

Danas je PsA poznat kao agresivna bolest koja ima velik utjecaj na kvalitetu života pacijenata (50). Oko 20% bolesnika razvija jako destruktivan oblik artritisa. Bolesnici s dugogodišnjim artilisom praćeni u vremenskom razdoblju većem od 10 godina u 55% slučajeva imali su 5 ili više deformiranih zglobova (51). Smatra se da PsA u jednakoj mjeri utječe na kvalitetu života kao i RA. Iako RA uzrokuje veće oštećenje perifernih zglobova nego PsA, drugi čimbenici PsA pogoršavaju kvalitetu života bolesnika (52).

Čimbenici koji utječu na lošiju prognozu su: veliki broj upalno zahvaćenih zglobova ili poliartrikularna prezentacija, povišeni upalni parametri (SE,CRP), klinički ili radiološki dokazana destrukcija zglobova te njihov gubitak funkcije (53). Ozbiljnost PsA ne mjeri se samo intenzitetom zglobne bolesti, nego i većom stopom smrtnosti tih bolesnika. Uzroci smrti slični su onima u općoj populaciji pri čemu prednjače kardiovaskularne bolesti (50). Pošto su kardiovaskularne bolesti jedan od čestih komorbiditeta u PsA, prepoznavanje i liječenje istih može imati ulogu u poboljšavanju ishoda bolesnika (18).

Ponovno se ističe važnost prepoznavanja bolesti na vrijeme te što ranije započimanje liječenja. Moguće je potpuno uklanjanje simptoma bolesti, no velika većina pacijenata prelazi u kronični tijek bolesti s perzistentnim upalnim stanjem (54).

## 1.9

## Urati

Mokraćna kiselina je konačni proizvod razgradnje purina u organizmu. U tjelesnim tekućinama se nalazi u obliku soli - natrijeva urata. Najviše se izlučuje mokraćom (75%) i manjim dijelom probavnim sustavom (25%). Hiperuricemija naziv je za povišene razine urata u krvi i za muškarce iznosi  $\geq 450 \mu\text{mol/l}$ , a za žene  $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ . Može nastati zbog povećanoga stvaranja mokraćne kiseline kod npr. djeteta bogate purinima, malignih bolesti ili metaboličkih bolesti vezanima uz poremećaj enzima koji sudjeluju u razgradnji purina. Također, može nastati zbog smanjenoga izlučivanja kod bubrežnih bolesti ili uzimanja nekih lijekova npr. diuretika ili salicilata (55). Hiperuricemija je i do 3 puta češća u bolesnika s psorijazom i PsA nego u općoj populaciji. Osim što uzrokuje giht, hiperuricemija stimulira sistemsku upalu koja doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti (KVB), metaboličkog sindroma i kronične bubrežne bolesti (56, 57).

U istraživanju Brucea i suradnika 20,7% bolesnika sa PsA imalo je barem jednu epizodu hiperuricemije. Iako hiperuricemija nije bila povezana s opsegom psorijatičnih promjena,

odražavala je metaboličke promjene. Tako su hiperkolesterolemija i/ili bubrežno oštećenje zabilježeni u čak u 70,9% bolesnika u odnosu na 35,2% u kontrolnoj skupini (58).

Nadalje, u istraživanju AlJohanija i suradnika nađeno je 31,9% bolesnika sa PsA koji imaju hiperuricemiju. Kod njih bolest je dulje trajala i PASI (od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) zbroj bio je veći. Također, češće su imali komorbiditete, uključujući KVB i metabolički sindrom, veću prevalenciju bubrežnih kamenaca i više vrijednosti serumskog kreatinina. Tijekom praćenja perzistentnu hiperuricemiju imalo je 163 od 318 bolesnika. Infarkt miokarda, srčano zatajenje i bubrežno oštećenje bili su češći u toj skupini bolesnika.

Brojne su studije pokazale povezanost između perzistentne hiperuricemije, duljine trajanja PsA i pretilosti. Dakle, učinkovita kontrola hiperuricemije i metaboličkih bolesti može imati preventivnu ulogu u poboljšanju ishoda bolesnika sa PsA (58).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je:

1. Odrediti razine serumskih urata u bolesnika s PsA prije započinjanja biološke terapije te procijeniti učestalost hiperuricemije.
2. Odrediti postoji li utjecaj biološke terapije na razinu serumskih urata u bolesnika s PsA koji su liječeni biološkom terapijom na Zavodu reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.
3. Procijeniti učinak biološke terapije na aktivnost bolesti u bolesnika s PsA

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. U bolesnika s PsA razine serumskih urata su veće prije započinjanja biološke terapije u odnosu na kontrolne razine 3-6 mjeseci nakon započinjanja terapije.
2. Biološka terapija dovodi do smanjenja razine serumskih urata u bolesnika s PsA.
3. Biološka terapija smanjuje aktivnost bolesti u bolesnika s PsA.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1 Organizacija studije**

Prema pristupu, provedeno istraživanje se ubraja u teorijska istraživanja, a obzirom na vremensku orijentaciju u retrospektivna. Prema specifičnom ustroju, radi se o presječnom istraživanju koje se ubraja u opservacijska istraživanja. Zatraženo je odobrenje etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split za provedbu ovoga istraživanja. (KLASA: 500-03/21-01/134)

### **3.2 Ispitanici**

U ispitivanje je uključeno 88 bolesnika s PsA koji su liječeni biološkom terapijom na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split u razdoblju od siječnja 2007. godine do 15. lipnja 2021. godine.

Kriteriji uključnja bili su:

- Jasna dijagnoza PsA prema CASPAR kriterijima (18)
- Uključena biološka terapija prije početka ispitivanja.

Kriteriji isključenja bili su:

- Bolesnici s PsA koji nisu bili na terapiji biološkim lijekovima
- Bolesnici s drugim artropatijama uključujući RA i AS koji su bili na terapiji biološkim lijekovima.
- Nedostatak podataka o vrijednostima serumskih urata.

### **3.3 Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split.

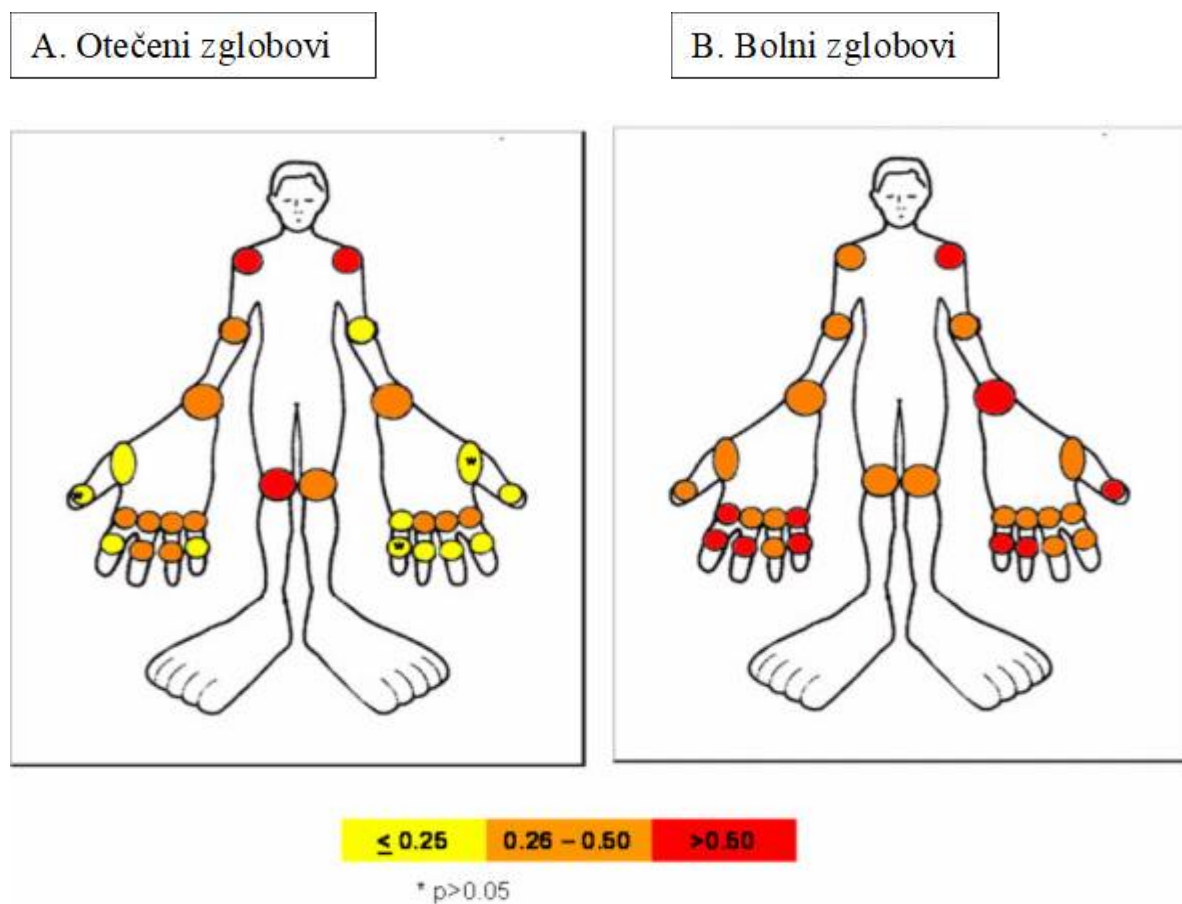
### **3.4 Metode**

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije koja uključuje elektronske i klasične papirnate povijesti bolesti bolesnika koji su na biološkoj terapiji Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split.

Iz povijesti bolesti za svakog bolesnika prikupljeni su demografski podaci (dob, spol); indeks tjelesne mase (ITM); pušenje; prisutnost komorbiditeta [arterijska hipertenzija (AH), šećerna bolest (DM, od lat. *diabetes mellitus*), KV incident, srčane bolesti] i laboratorijski parametri (vrijednosti kolesterola i triglicerida). Također je zabilježeno vrijeme trajanja psorijaze i PsA te trenutna terapija koju bolesnik uzima uključujući primijenjivani biološki lijek.

Razina urata je definirana kao vrijednost 208 – 450  $\mu\text{mol/L}$  za muškarce i 155 – 360  $\mu\text{mol/L}$  za žene.

Aktivnost bolesti iskazana DAS28 (engl. *Disease Activity Score*) zbrojem (Slika 4), broj bolnih zglobova (BBZ), broj otečenih zglobova (BOZ), osjećaj boli mjereno vizualnom analognom skalom (VAS), koncentracija urata, vrijednosti SE i CRP promatrani su prije primjene biološke terapije i 3-6 mjeseci nakon primijenjene terapije.



**Slika 4.** Prikaz a) otečenih i b) bolnih zglobova koji ulaze u izračun DAS28 zbroja.

**Preuzeto i prilagođeno prema:** [https://www.researchgate.net/figure/Correlation-between-patient-and-biometrician-derived-joint-counts-showing-kappa-values-of\\_fig2\\_221895328](https://www.researchgate.net/figure/Correlation-between-patient-and-biometrician-derived-joint-counts-showing-kappa-values-of_fig2_221895328)

### **3.5 Statistički postupci**

Prikupljeni podaci uneseni su u program Microsoft Excel. U statističkoj analizi korištene su metode deskriptivne analize te Wilcoxonov test sume rangova. Normalnost distribucije kontinuiranih podataka procijenjena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Sama analiza je rađena u statističkom programu SPSS 20, Amrok, NY. Razina statističke značajnosti zaključivanja postavljena je na  $p < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno 88 ispitanika koji su bolovali od psorijatičnog artritisa s ciljem da utvrdimo učinkovitost terapije na aktivnost bolesti u PsA te razine serumskih urata. Od ukupnog broja ispitanika bilo je 47 (53%) žena i 41 (47%) muškaraca s prosječnom dobi od 53,5 godine. Duljina trajanja psorijaze bila je prosječno 10 godina, a PsA 9,5 godina. U Tablici 5 prikazani su demografski podaci ispitivane skupine bolesnika.

**Tablica 5.** Demografske osobine bolesnika i obilježja bolesti (spol, dob, indeks tjelesne mase, trajanje psorijaze i psorijatičnog artritisa).

	<b>N (%)</b>	<b>N (raspon)</b>
<b>Spol - muško</b>	41 (47)	
<b>Spol - žensko</b>	47 (53)	
<b>Dob ispitanika (godina)</b>		53,5 (42-63; 32-78)
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>		26,4 (24-30; 19-36)
<b>Trajanje psorijaze (godina)</b>		10 (5-15; 2-35)
<b>Trajanje PsA (godina)</b>		9,5 (5-14; 2-30)
<b>Pušenje</b>	5 (6)	

ITM- indeks tjelesne mase

Arterijsku hipertenziju imalo je (60%) bolesnika, a šećernu bolest 16 (18%) bolesnika. Srčane bolesti imalo je 10 (11%) bolesnika. Kardiovaskularni incident zabilježen je u 2 (2,2%) bolesnika. Prosječne vrijednosti serumskog kolesterola iznosile su 5,5 mmol/L (4,7-6,9; 3,5-8,5), a triglicerida 1,7 mmol/L (1,2-2,2; 0,8-6,4).

Nakon terapije broj bolnih zglobova se statistički značajno smanjio u odnosu na početni broj i to za 5,5. U 64 bolesnika (76%) došlo je do pada broja bolnih zglobova, u 10 bolesnika povećao se broj bolnih zglobova (12%), a u 10 (12%) broj bolnih zglobova ostao je isti.

Medijan broja otečenih zglobova smanjio se za 3 nakon primijenjene biološke terapije čime je postignuta statistička značajnost. U 62 (72%) bolesnika došlo je do pada broja otečenih zglobova, u 6 (7%) došlo je do porasta broja otečenih zglobova, a u 18 (21%) broj otečenih zglobova ostao je isti.



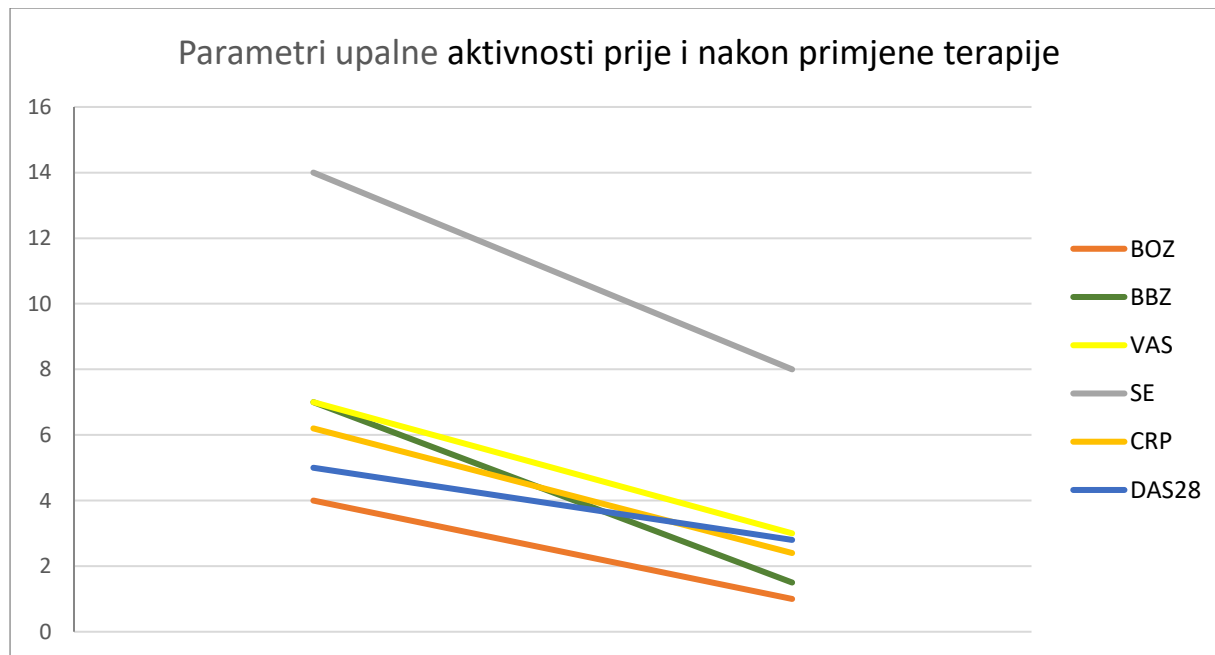
Osjećaj boli prema VAS-u nakon primijenjene biološke terapije smanjio se prosječno za 40. U 59 (85%) ispitanika došlo je do pada osjećaja boli, u 5 (7,5%) ispitanika bol se povećala, a u 5 (7,5%) bol je ostala ista.

Vrijednost sedimentacije eritrocita (SE) pala je za prosječno 6 mm/h nakon primijenjene terapije. SE je pala u 58 ispitanika (66%), u 17 se povećala (19%), a u 13 (15%) je ostala ista.

Vrijednost CRP-a nakon primijenjene biološke terapije je pala prosječno za 3,8 mg/L. U 57 ispitanika (69%) CRP je pao, a u 26 (31%) je porastao.

Aktivnost bolesti izražena DAS28 zbrojem nakon primijenjene biološke terapije se smanjila za 2,2. U 63 bolesnika (90%) došlo je do pada aktivnosti bolesti, a u 7 (10%) porasta aktivnosti bolesti.

Srednja vrijednost serumske razine urata pala je za 13  $\mu\text{mol/l}$ . Slika 5 grafički prikazuje navedene promjene u parametrima upalne aktivnosti bolesti nakon primjene biološke terapije. U Tablici 6 prikazana je aktivnost bolesti i koncentracija serumskih urata prije i 3-6 mjeseci nakon primijenjene terapije.



**Slika 5.** Grafički prikaz promjene parametara upalne aktivnosti nakon primjene biološke terapije. (BOZ – broj otečenih zglobova, BBZ – broj bolnih zglobova, VAS – vizualna analogna skala, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, DAS – engl. *Disease Activity Score*).

**Tablica 6.** Aktivnost bolesti i serumske koncentracije urata

	<b>Prije terapije</b>	<b>3-6 mjeseci nakon terapije</b>	<b>Razlika (95 % CI)</b>	<b>P*</b>
<b>BBZ</b>	7 (2-12; 0-25)	1,5 (0-4; 0-16)	5,5 (3,4-8)	<0,001
<b>BOZ</b>	4 (1-8;0-22)	1 (0-2; 0-20)	3 (2-4)	<0,001
<b>VAS (mm)</b>	70 (50-70; 5-95)	30 (20-40; 0-80)	40 (30-50)	<0,001
<b>SE (mm/h)</b>	14 (6,5-26; 2-110)	8 (4-16; 1-55)	6 (1-11)	<0,001
<b>CRP (mg/L)</b>	6,2 (1,7-16; 0-148)	2,4 (1,1-6,3; 0,2-64)	3,8 (0,91-7)	<0,001
<b>Aktivnost bolesti (DAS28)</b>	5,0 (3,8-5,5; 0,6-7,7)	2,8 (1,9-3,8; 0,42-6,3)	2,2 (1,6-3)	<0,001
<b>Urati (<math>\mu</math>mol/l)</b>	302 (232-353; 140-553)	289 (238-357; 94-549)	13 (-21-50)	0,023

\*Willcoxonov test sume rangova

BBZ – broj bolnih zglobova

BOZ – broj otečenih zglobova

VAS – vizualna analogna skala

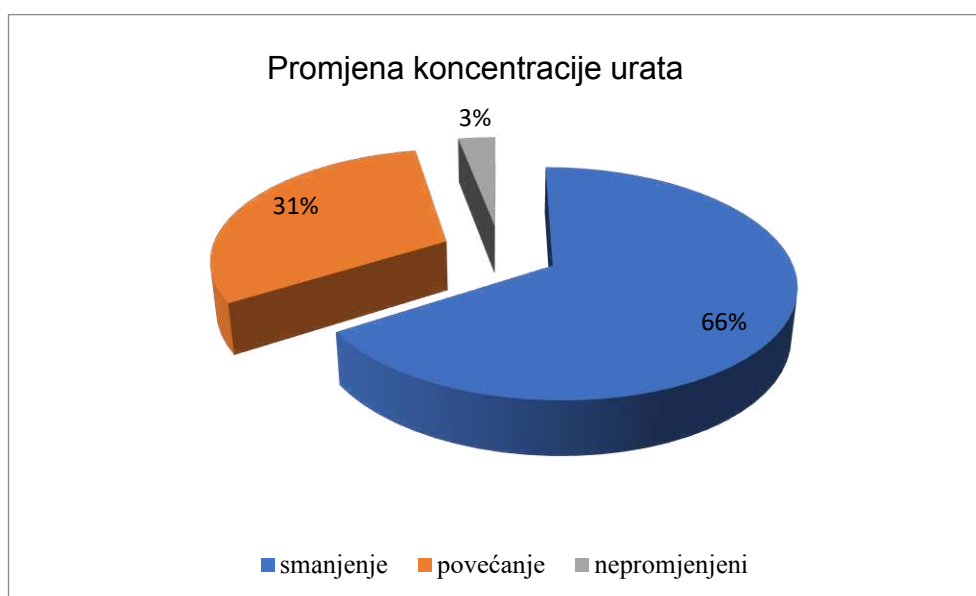
SE – sedimentacija eritrocita

CRP – C-reaktivni protein

DAS28 – engl. *Disease Activity Score*

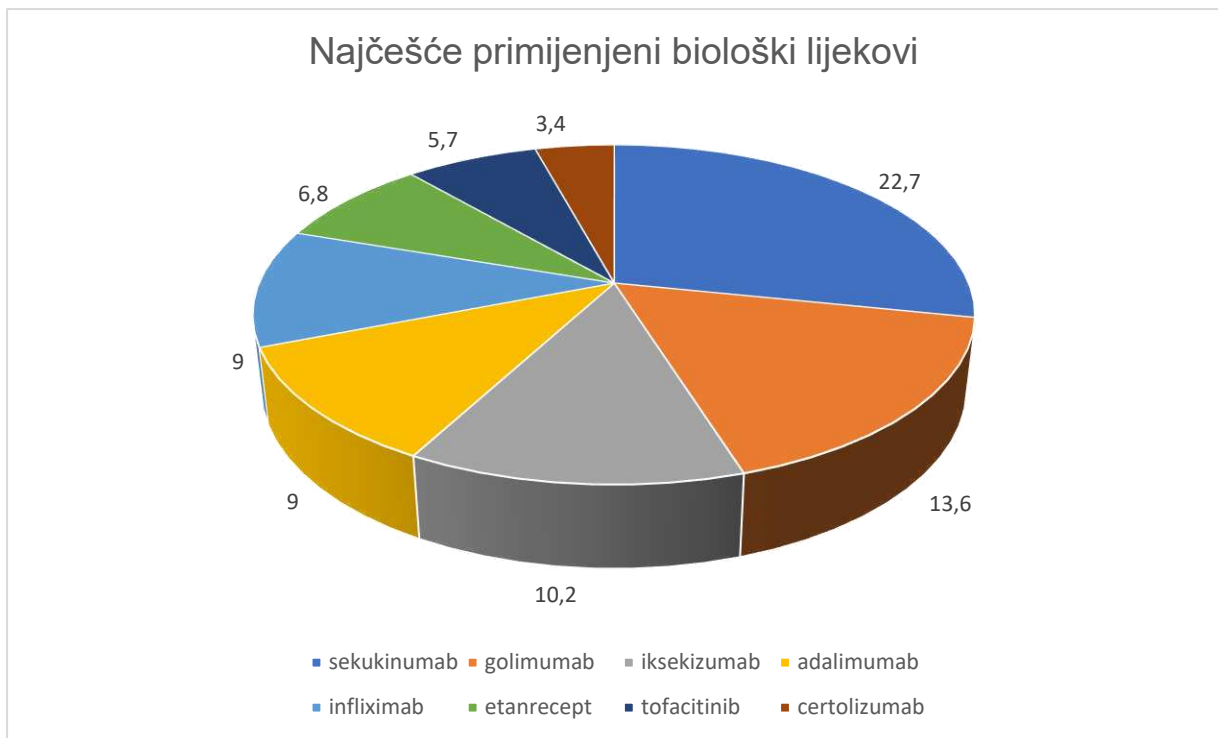
U 53 bolesnika (66%) došlo je do pada, u 25 (31%) do porasta urata, a u 2 bolesnika (3%) vrijednost je ostala ista (Slika 6). U 8 bolesnika nisu bile zabilježene serumske razine urata. Ti bolesnici su isključeni iz daljnje analize.

Povišene vrijednosti serumskih razina urata prije primjene biološke terapije zabilježene su u 10 bolesnika (11,4%) i to u 8 muškaraca (17% od ukupnog broja muškaraca) i 2 žene (5% od ukupnog broja žena)



**Slika 6.** Grafički prikaz promjene koncentracije urata 3-6 mjeseci nakon primijenjene terapije.

Od upotrijebljenih bioloških lijekova najčešće je korišten sekukinumab; i to u 20 (22,7%) bolesnika. Iksekizumab korišten je u 9 (10,2%) bolesnika, a golimumab u 12 (13,6%) bolesnika. Adalimumab je korišten u 8 (9%) bolesnika; kao i infliximab. Etanercept je korišten u 6 (6,8%) bolesnika, a tofacitinib u 5 (5,7%) bolesnika. Certolizumab je korišten u 3 (3,4%) bolesnika. Slika 7 grafički prikazuje zastupljenost primijenjenih bioloških lijekova.



**Slika 7.** Grafički prikaz primijenjenih bioloških lijekova

## **5. RASPRAVA**

U naše istraživanje je uključeno 88 bolesnika s PsA koji su liječeni biološkom terapijom od siječnja 2007. godine do 15. lipnja 2021. godine. Omjer oboljelih žena i muškaraca je bio podjednak (53% vs 47%) što je u skladu s podacima metaanalize o prevalenciji i incidenciji PsA (7). Prema dobnoj raspodjeli, naši ispitanici su najčešće imali od 42 do 63 godine s prosječnom dobi od 53,5 godina. Navedeni podaci podudaraju se s podacima iz već spomenute metaanalize (7).

Prema rezultatima prospektivnog istraživanja kanadske grupe autora, razine urata u serumu su povećane u oko trećine bolesnika s PsA. Kožne promjene su bile izraženije u bolesnika sa hiperuricemijom u odnosu na bolesnike s normalnom razinom urata. Također, bolesnici s hiperuricemijom su imali češće komorbiditete poput kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti, veću prevalenciju bubrežnih kamenaca i višu razinu kreatinina u serumu. U našoj skupini bolesnika s PsA hiperuricemija je zabilježena u svega 11% bolesnika, češće u muških bolesnika. Dakle, zabilježena je niža učestalost hiperuricemije od očekivane, a i u odnosu na kanadske podatke. No, važno je napomenuti da su u naše ispitivanje uključeni bolesnici kojima je započeto liječenje biološkom terapijom, što znači da su prethodno liječeni nekim od konvencionalnih DMARD-ova koji su mogli utjecati na razine serumskih urata.

Učinkovitost biološke terapije u bolesnika s PsA ogleda se u smanjenju aktivnosti bolesti mjerene DAS28 zbrojem, smanjenju broja bolnih i otečenih zglobova te smanjenju osjećaja boli mjenog VAS-om (59). Sukladno ovim rezultatima iz literature, naši rezultati su također pokazali da su primijenjeni biološki lijekovi bili učinkoviti u smanjenju navedenih pokazatelja aktivnosti bolesti.

Tako je u 90% bolesnika došlo do pada aktivnosti bolesti mjerene DAS28 zbrojem. To uključuje značajno smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova te smanjenje osjećaja boli procijenjene VAS-om.

U DAS28 zbroj ulaze i objektivni pokazatelji upalnoga zbivanja u organizmu, SE i CRP. Ove vrijednosti su se također značajno smanjile primjenom biološke terapije.

Ovo istraživanje prvenstveno je provedeno je s ciljem da se utvrdi učinak biološke terapije na koncentraciju urata u bolesnika s PsA.

Poznato je da komorbiditeti kojima je opterećen PsA, značajno mijenjaju tijek bolesti i pridonose lošijem ishodu ovih bolesnika. Među navedenim komorbiditetima značajnu ulogu imaju šećerna bolest, metabolički sindrom, arterijska hipertenzija i druge kardiovaskularne

bolesti te uveitis (3, 18). U našem istraživanju arterijsku hipertenziju imalo je 60% ispitanika, što je više od 40%-tne prevalencije AH u europskoj populaciji starijoj od 35 godina (60). Ranije spomenuto istraživanje kanadske grupe autora je također pokazalo povećanu prevalenciju arterijske hipertenzije. No, nije utvrđena značajno povećana prevalencija cerebrovaskularnih zbivanja i kongestivnog zatajenja srca (61).

U našoj studiji srčane bolesti imalo je 11% bolesnika, a kardiovaskularni incident u vidu akutnog infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog infarkta je zabilježen tek u 2% bolesnika. Međutim važno je istaknuti da su podaci o učestalosti pojedinih komorbiditeta u bolesnika s PsA kontradiktorni. Istraživanje Kondratiouk i sur. nije pokazalo povećanu učestalost kardiovaskularnih bolesti za razliku od popuštanja srca koje je bilo učestalije kao i arterijska hipertenzija (62).

Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) više od 10,3% muškaraca i 9,6% odraslih žena ima šećernu bolest tipa II (63). Šećernu bolest imalo je 18% naših ispitanika, dakle gotovo dva puta više u odnosu na podatke SZO što je u skladu s većinom dostupnih istraživanja (64, 65).

No, i ovdje su podaci raznoliki pa neka istraživanja nisu našla povećanu učestalost šećerne bolesti u bolesnika s PsA (66, 67). Problem ovih istraživanja je mali broj bolesnika.

Hiperuricemija kao samostalni čimbenik rizika pridonosi razvoju spomenutih komorbiditeta (56-58). Stoga smatramo da bi u sprječavanju nastanka spomenutih komorbiditeta i loših ishoda koji su s njima povezani bilo vrlo važno održavanje niske serumske razine urata u bolesnika s PsA. Dakle, učinak biološke terapije na razinu serumskih urata, pored smanjivanja aktivnosti PsA, bi mogao dodatno poboljšati klinički ishod u ovih bolesnika neopterećen s brojnim komorbiditetima.

Naše istraživanje pokazalo je statistički značajno smanjenje vrijednosti serumskih urata prije i nakon primijenjene biološke terapije. To smanjenje bilježi se u 66% bolesnika. Dobiveni podaci potvrđuju našu hipotezu o učinku biološke terapije na razinu serumskih urata. Recentno je objavljena studija o učinku sekukinumaba na razinu serumskih urata u bolesnika s psorijazom, no pretraživanjem dostupne literature nisu nađeni podaci o učinkovitosti biološke terapije na razinu serumskih urata u bolesnika s PsA (68). U neznatnog broja bolesnika (3%) vrijednosti serumskih urata su bile nepromijenjene.

Povišenje vrijednosti urata bilježi se u 31% bolesnika. Prilikom prikupljanja podataka primijećeno je da je povišenje vrijednosti urata bilo češće u bolesnika u kojih biološka terapija nije bila učinkovita i/ili je zabilježeno pogoršanje zglobnih ili kožnih manifestacija bolesti. No, zbog malog broja bolesnika nije bila moguća statistička analiza spomenutih opservacija. Budući da u dostupnoj literaturi nedostaju podatci o djelovanju biološke terapije na razine urata u bolesnika s PsA, kao i njihovu ovisnost o kretanju aktivnosti bolesti tijekom terapije, svakako su potrebna dodatna istraživanja na većem broju bolesnika.

Nedostatak ove studije je mali broj uključenih bolesnika budući da se radi o podacima iz jednog tercijalnog centra. Osim toga, studija je retrospektivna. Podaci su dobiveni pregledom medicinske dokumentacije koja je djelomično manjkava te dio podataka nedostaje.



## **6. ZAKLJUČAK**

Ovim istraživanjem prikupljeni su podaci 88 bolesnika s PsA koji su liječeni biološkom terapijom na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split u razdoblju od siječnja 2007. godine do 15. lipnja 2021. godine. Nakon analize dobivenih rezultata zaključili smo sljedeće:

1. PsA u jednakoj mjeri pogađa muškarce i žene.
2. Biološki lijekovi su bili učinkoviti u smanjenju aktivnosti bolesti mjerene DAS28 zbrojem, broja bolnih i otečenih zglobova te smanjenju osjećaja boli mjenog VAS-om.
3. Objektivni upalni parametri, SE i CRP, također su se smanjili nakon primjene biološke terapije.
4. Komorbiditeti koji su uključivali AH, DM i srčane bolesti bili su češći u naših bolesnika s PsA u odnosu na opću populaciju prema podacima SZO.
5. Potvrđeno je značajno smanjenje serumskih razina urata 3-6 mjeseci nakon primijenjene biološke terapije

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Anić B, Babić-Naglić Đ. Seronegativni spondiloartritis. U: Vrhovac B, Jakšić B, urednici. Interna medicina. Četvrto izdanje. Zagreb: Naklada LJEVAK d.o.o. 2008. str. 1382-4.
2. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391:2273-2284.
3. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.
4. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic Arthritis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 15. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547710/>
5. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; 2014. Psorijaza [citirano 20. svibnja 2021.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/psorijaza-i-bolesti-pracene-ljuskanjem/psorijaza>
6. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-71.
7. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:28-34.
8. Migkos MP, Somarakis GP, Markatseli TE, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiological characteristics of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:324-32.
9. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D i sur. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:251-65
10. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:214.
11. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:672-6.
12. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF i sur. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1091-7.

13. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998;352:1137-40.
14. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER i sur. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:731-41.
15. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY i sur. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:851-64.
16. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016;216-24.
17. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol*. 2020. doi: 10.1016/j.clim.2020.108397
18. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:65-70.
19. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: patient and physician results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:87-97.
20. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA i sur. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-8.
21. Mease PJ, Gladman DD, Helliwell, Khraishi MM, Fuiman J, Bananis E i sur. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:649-55.
22. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127-41.
23. Johnson SR, Schentag CT, Gladman DD. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:770-2.

24. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM i sur. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:26-30.
25. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis treatment. *Am J Manag Care.* 2016;22:225-37.
26. Tintle SJ, Gottlieb AB. Psoriatic arthritis for the dermatologist. *Dermatol Clin.* 2015;33:127-148.
27. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P i sur. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1367-73.
28. Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija. Jedanaesto izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 631-3.
29. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ i sur. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1368-77.
30. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.* 2016;43:356-61.
31. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K i sur. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:319-26.
32. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000. doi: 10.1002/14651858.CD000212.
33. Soriano A, Pipitone N, Salvarani C. Cyclosporine in psoriatic arthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:S101-3.

34. Roussou E, Bouraoui A. Real-life experience of using conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in psoriatic arthritis (PsA). Retrospective analysis of the efficacy of methotrexate, sulfasalazine, and leflunomide in PsA in comparison to spondyloarthritides other than PsA and literature review of the use of conventional DMARDs in PsA. *Eur J Rheumatol*. 2017;4:1-10.
35. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P i sur. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1939-50.
36. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33:1422-30.
37. Olszewska B, Adamski Z, Czarnecka-Operacz M. Quo vadis, biological treatment for psoriasis and psoriatic arthritis?. *Adv Dermatol Allergol* 2018; 35: 231–7.
38. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P i sur. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
39. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U i sur. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:1227-36.
40. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH i sur. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3279-89.
41. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J i sur. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:976-86.

42. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D i sur. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:48-55.
43. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C i sur. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780-9.
44. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K i sur. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-38.
45. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaeloch F, Kingo K i sur. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:400-9.
46. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT i sur. A Randomized, double-blind, active- and placebo-controlled phase 3 study of efficacy and safety of ixekizumab, adalimumab, and placebo therapy in patients naïve to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:977
47. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ, Schett G, Guerette B, Delev N i sur. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:118.
48. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD i sur. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1020-6.
49. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017;9:1153-63.
50. Gladman D D, Antoni C, Mease P, Clegg D O, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:14-7.
51. Gladman DD. The natural history of psoriatic arthritis. U: Wright V, Helliwell PS, urednici. *Psoriatic arthritis in Baillie`re`s Clinical Rheumatology. International Practice and Research*. London: Baillie`re Tindall, 1994:379–94.



52. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1842-6.
53. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH i sur. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1387-94.
54. Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1045-8.
55. Reiner Ž. Poremećaji metabolizma purina. U: Vrhovac B, Jakšić B, urednici. *Interna medicina*. Četvrto izdanje. Zagreb: Naklada LJEVAK d.o.o. 2008. str. 1923-8.
56. AlJohani R, Polachek A, Yang Ye J, Chandran V, Gladman D D. Characteristic and Outcome of Psoriatic Arthritis Patients with Hyperuricemia. *J Rheumatol* 2018;45:213–7
57. Zhang S, Wang Y, Cheng J, Huangfu N, Zhao R, Xu Z i sur. Hyperuricemia and cardiovascular disease, *Curr. Pharm. Des*. 2019;25:700-9.
58. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*. 2000;6:6-9.
59. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EMA, FitzGerald O, Winthrop K i sur. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319–26.
60. Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, Löer M, Tiller D, Greiser KH i sur. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e952.
61. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1131-5.
62. Kondratiouk S, Udaltsova N, Klatsky AL. Associations of psoriatic arthritis and cardiovascular conditions in a large population. *The Permanente Journal*. 2008;12:4-8.

63. World Health Organization [Internet]. WHO; 2021. Diabetes [citirano 6.lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
64. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:2114-7.
65. Tam LS, Tomlinson B, Chu TTW, Li M, Leung YY, Kwok LW i sur. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology.* 2008;47:718-723
66. Kondratiouk S, Udaltsova N, Klatsky AL. Associations of psoriatic arthritis and cardiovascular conditions in a large population. *The Permanente Journal.* 2008;12:4–8
67. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, Vaillancourt J, Sampalis JS. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clinical Rheumatology.* 2011;30:877-85.
68. Dehlin M, Fath AER, Reinhardt M, Jacobsson LTH. Impact of psoriasis disease activity and other risk factors on serum urate levels in patients with psoriasis and psoriatic arthritis—a post-hoc analysis of pooled data from three phase 3 trials with secukinumab. *Rheumatology Advances in Practice,* 2021;5:rkab009

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je odrediti razine serumskih urata u bolesnika s psorijatičnim artritisom (PsA) prije započinjanja biološke terapije te procijeniti učestalost hiperuricemije; postoji li utjecaj biološke terapije na razinu serumskih urata u bolesnika s PsA koji su liječeni biološkom terapijom na Zavodu reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split te procijeniti učinak biološke terapije na aktivnost bolesti u bolesnika s PsA.

**Materijali i metode:** Istraživanjem je obuhvaćeno 88 bolesnika s dijagnozom PsA koji su liječeni biološkom terapijom u razdoblju od siječnja 2007. godine do 15. lipnja 2021. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije koja uključuje elektronske i klasične papirne povijesti bolesti bolesnika koji su na biološkoj terapiji Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split.

**Rezultati:** Od ukupnog broja ispitanika (N=88) bilo je 47 (53%) žena i 41 (47%) muškaraca. Ispitanici su najčešće imali od 42 do 63 godine s prosječnom dobi od 53,5 godina. 3-6 mjeseci nakon biološke terapije bilježi se sljedeće: u 90% bolesnika je došlo do pada aktivnosti bolesti mjerene DAS28 zbrojem. U 76% bolesnika smanjio se broj bolnih zglobova, a u 72% bolesnika smanjio se broj otečenih zglobova. Smanjenje osjećaja boli bilježene VAS-om bilježi se u 85% bolesnika. Vrijednost SE smanjila se u 66% bolesnika, a vrijednost CRP-a u 69% bolesnika. Arterijsku hipertenziju imalo je 60% bolesnika. Srčane bolesti imalo je 11% bolesnika, a kardiovaskularni incident bilježi se u 2% bolesnika. Šećernu bolest imalo je 18% bolesnika. Smanjenje vrijednosti serumskih urata prije i nakon primijenjene biološke terapije bilježi se u 66% bolesnika. Povišenje vrijednosti urata bilježi se u 31% bolesnika. U 3% bolesnika vrijednosti serumskih urata su bile nepromijenjene.

**Zaključak:** Potvrđeno je značajno smanjenje serumskih razina urata 3-6 mjeseci nakon primijenjene biološke terapije. Biološki lijekovi su bili učinkoviti u smanjenju parametara aktivnosti bolesti. Komorbiditeti su bili češći u naših bolesnika s PsA u odnosu na opću populaciju.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The effects of biological therapy on uric acid serum levels in patients with psoriatic arthritis

**Objectives:** The aim of this study was to determine the effects of biological therapy on uric acid serum levels in patients with psoriatic arthritis (PsA) on Institute of Rheumatology and clinical Immunology of University Hospital of Split.

**Materials and methods:** The data from a group of 88 patients with PsA for the period from January 2007 to June 15 2021 was collected using hospital records and disease history.

**Results:** Out of 88 patients with PsA included into this cross-sectional study, 47 (53%) of them were women and 41 (47%) men. The mean age of our patients was 53.5 (42-63) years. The results after 3-6 months of administering biological drugs were: DAS28 score lowered in 90% of the patients. 76% of patients had less tender joints and 72% of them had less swollen joints. 85% of patients reported less pain intensity measured by VAS. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) dropped in 66% and CRP levels dropped in 69% of the patients. 60% patients had arterial hypertension. Heart diseases were found in 11% of the patients, while 2 % had cardiovascular incidents. 18% of the patients had diabetes mellitus. Uric acid serum levels after a 3-6 month long follow up were lowered in 66% of our patients. 31% had an increase in uric acid serum levels and for 3% of them the levels were same before and after the therapy.

**Conclusions:** Uric acid serum levels dropped in 66% of our patients after 3-6 months of administering biological therapy. Biological therapy was efficient in lowering DAS28 score, number of tender and swollen joints and pain intensity. Our patients with PsA recorded more comorbidities than general population

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

IME I PREZIME: Maja Maleš

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 30. travnja 1996. godine, Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Put Žnjana 35, 21 000, Split

TELEFON: +385 99 872 6415

E-ADRESA: maja.males13@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2003. - 2011. Osnovna škola "Ostrog", Kaštel Lukšić

2011. - 2015. IV. Gimnazija "Marko Marulić", Split

2015. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Vozačica B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom

Poznavanje talijanskog jezika