

Revmatoidní artritida jako interní choroba

Martina Skácelová, Pavel Horák

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Revmatoidní artritida (RA) je autoimunitní onemocnění, které se kromě perzistentního zánětu synoviálních kloubů s destrukcí kosti a úbytkem chrupavky může projevovat celou řadou extraartikulárních manifestací a přidružených komorbidit, které mohou značným způsobem ovlivňovat kvalitu života nemocných nebo omezovat možnosti léčby RA. Extraartikulární projevy zahrnují postižení kůže, očí, sliznic, plic či pleury, méně často pak postižení srdce a ledvin. Vyšší úmrtnost a morbidita nemocných s RA je také důsledkem vysoké prevalence komorbidit. Jedná se o kardiovaskulární choroby, infekce, solidní nádory a lymfomy, choroby plic a gastrointestinálního traktu, neuropsychiatrické nemoci, zejména depresi či osteoporózu.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, extraartikulární manifestace, komorbidita.

Rheumatoid arthritis as an internal disease

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that, in addition to persistent synovial inflammation with bone destruction and cartilage loss, can manifest a variety of extra-articular symptoms and associated comorbidities that can significantly affect the quality of life of patients or limit the treatment options for RA. Extraarticular manifestations include skin, eye, mucous membrane, lung or pleural involvement, and less commonly heart and kidney involvement. The higher mortality and morbidity in RA patients is due to the high prevalence of comorbidities. These include cardiovascular diseases, infections, solid tumors and lymphomas, lung and gastrointestinal diseases, neuropsychiatric diseases, especially depression and osteoporosis.

Key words: rheumatoid arthritis, extraarticular manifestations, comorbidities.

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění, které pokud není včas a dostatečně léčeno, může vést k nezvratnému poškození kloubů, zhoršení kvality života nemocných, přítomnosti mimokloubních manifestací choroby a rozvoji přidružených komorbidit. Extraartikulární manifestace (EAM) se v průběhu onemocnění revmatoidní artritidou vyskytnou u přibližně 40 % nemocných, přičemž rizikovými faktory jejich rozvoje je zejména vysoká aktivita RA, séropozitivita (revmatoidní faktor-RF, protilátky proti citrulinovaným peptidům-ACPA) a kouření. Přítomnost extraartikulárních manifestací zásadním způsobem zvyšuje zátěž pacienta chorobou a vede ke zvýšené morbiditě a mortalitě nemocných (1–4). Kromě EAM se na zvýšené mortalitě pacientů s RA podílí zejména vysoká prevalence komorbidit, a to kardiovaskulárních chorob, infekcí, nádorových chorob, onemocnění plic a zažívacího traktu, osteoporózy a neuropsychiatrických onemocnění, zejména depresi. Přežívání nemocných s RA je horší než

u obecné populace, závažné formy onemocnění zkracují očekávanou dobu dožití o 5–10 let (5).

Extraartikulární manifestace revmatoidní artritidy

Počátek onemocnění revmatoidní artritidou se u části pacientů může projevovat nespecifickými, konstitučními příznaky, jako jsou sub/febrilie, celková únava, nevykonnost, váhový úbytek, sarkopenie. Tyto příznaky mohou v některých případech i o několik měsíců předcházet rozvoji typické kloubní symptomatologie. Část pacientů také může dlouhodobě trpět chronickou plošnou bolestí splňující kritéria fibromyalgického syndromu (6). Extraartikulární manifestace revmatoidní artritidy jsou typicky asociovány se závažnějším průběhem choroby, může se jednat o postižení celé řady orgánů a systémů – poměrně časté je postižení oka, kůže, dále pak postižení plic, srdce, ledvin, neurologické projevy či hematologické manifestace.

Postižení oka

Nejčastější oční manifestací u RA je suchá keratokonjunktivitida (KCS), která postihuje cca 15–40 % pacientů. Pacienti si nejčastěji stěžují na pocity suchosti očí/úst, pocity cizího tělesa v oku a fotofobii, přičemž tyto projevy se často zvyrazňují v suchém nebo větrném prostředí. Symptomy KCS často nekorelují se závažností artritidy (7). Závažné postižení rohovky charakteru periferní ulcerózní keratitidy (PUK), která v krajním případě ohrožuje zrak perforací bulbu, je u revmatoidní artritidy vzácné, postihuje méně než 1 % nemocných s RA (8).

U pacientů s velmi aktivní RA se vzácně může vyskytnout episkleritida (méně než 1 % případů) a skleritida (0,7–6 % případů), přičemž výjimkou není ani bilaterální postižení. Podle nálezu lze skleritidu rozlišit na difúzní či nodulární (nepohyblivý zánětlivý uzlík) a dle závažnosti na nekrotizující skleritidu se zánětem, která často doprovází systémové choroby a nekrotizující bez zánětu zvanou scleromalacia perforans bez subjektivních potíží postihující nejčastěji ženy se séropozitivní artritidou (7). Závažné může být i polékové poškození oka, při dlouhodobé léčbě systémovými glukokortikoidy je zvýšené riziko rozvoje glaukomu a katarakty, dlouhodobé užívání hydroxychlorochinu je spojeno s rizikem retinopatie.

Kožní postižení

Jednou z nejčastějších forem extraartikulárního postižení u pacientů s RA je přítomnost revmatických uzlů, které se v průběhu onemocnění mohou vyskytnout u cca 30–40 % nemocných, přičemž u cca 7 % mohou být přítomny již při primomaniestaci choroby (9, 10). Typicky se vyskytují zejména v místech vystavených mechanickému tlaku (např. nad proximální stranou ulny a nad olekranonem, na dorzální straně ručních kloubů apod.), vzácností však není ani jejich výskyt ve vnitřních orgánech (larynx, plíce, srdce). Častější jsou u pacientů se závažnými, progredujícími formami RA, typická je pozitivita revmatoidního faktoru, v některých případech je výskyt revmatických uzlů asociován s léčbou methotrexátem či jinými chorobu modifikujícími léky (11). Mnohočetný výskyt revmatických uzlů společně s polyartritidou charakteru palindromického revmatismu a s přítomností subchondrálních kostních cyst se označuje jako revmatoidní nodulóza (12).

Na kůži se také mohou vyskytnout nejrůznější projevy revmatické vaskulitidy, nejčastěji v podobě kožních vředů, nekróz a gangrény v oblasti konečků prstů nebo bérků. Méně časté jsou projevy neutrofilních dermatóz, kupř. pyoderma gangrenosum, Sweetův syndrom či revmatoidní neutrofilní dermatitis. Naopak poměrně časté mohou být kožní nežádoucí účinky dlouhodobé léčby RA, zejména při prolongovaném podávání glukokortikoidů. Na nehtech může být přítomno podélné rýhování připomínající stékající vosk (cera gutans).

Svalové postižení

Svalová slabost je poměrně častým symptomem revmatoidní artritidy; při omezeném používání bolestivých kloubů se může vyvinout svalová atrofie. Rovněž tak i některá medikace (glukokortikoidy, antimalarika, statiny) může indukovat polékovou myopatii.

Postižení plic

Postižení respiračního traktu je u revmatoidní artritidy poměrně časté, postižena může být kterákoliv část respiračního ústrojí. Pleuritida

je u revmatoidní artritidy častým nálezem při autopsii, kdy je nalezena až u 38–73 % nemocných, z větší části však probíhá subklinicky, pouze 5–21 % pacientů trpí pleurálními bolestmi a u cca 5 % je na radiografu patrný pleurální výpotek (13).

Obstrukce horních cest dýchacích může vzniknout na podkladě krykoarytenoidní artritidy, případně může souviset s přítomností revmatických uzlů v hlasivkách, ve vzácných případech může paréza hlasivek způsobena vaskulitidou postihující vasa nervorum pro n. laryngeus recurrens či n. vagus (14, 15).

Vzácnou, často fatální plicní komplikací může být obliterující bronchiolitida, která je častější u žen (93 %), dalším rizikovým faktorem je pak zejména séropozitivita a Sjögrenův syndrom (16). U cca 10 % pacientů s RA se mohou vyskytnout bronchiektázie, přičemž až ve 30 % je tento náález bez souvislosti s intersticiálním plicním postižením (17).

Prevalence intersticiálního plicního onemocnění (ILD – interstitial lung disease) je udávána mezi 2, –10 % pacientů, přičemž přítomnost subklinické formy ILD se odhaduje až u 58 % pacientů s RA. Rizikovými faktory ILD u RA jsou zejména starší věk při manifestaci onemocnění, mužské pohlaví, kouření, séropozitivita (revmatoidní faktor-RF, protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům-ACPA) a vysoká aktivita revmatoidní artritidy. V některých případech může plicní manifestace předcházet kloubnímu postižení. Na rozdíl od jiných autoimunních chorob, kde je hlavním fenotypem NSIP (nespecifická intersticiální pneumonie), u revmatoidní artritidy převažuje typ UIP (obvyklá intersticiální pneumonie), který se vyskytuje přibližně u 50 % pacientů, následovaný NSIP a OP (organizující se pneumonie). Klinické projevy ILD jsou u RA poměrně heterogenní, část pacientů má dlouhodobě stabilní, či pomalu progredující onemocnění, ale mohou se vyskytnout i rychle progredující formy s rychlým poklesem plicních funkcí (DLCO) s hypoxemií a rozvojem opacit mléčného skla na HRCT. Observační studie u pacientů s ILD asociovaným s RA prokázala vysokou mortalitu této manifestace (3letá mortalita 10 %, 6letá 30 %, 8letá 50 %) (18–21) (Obr. 1a, 1b a 2).

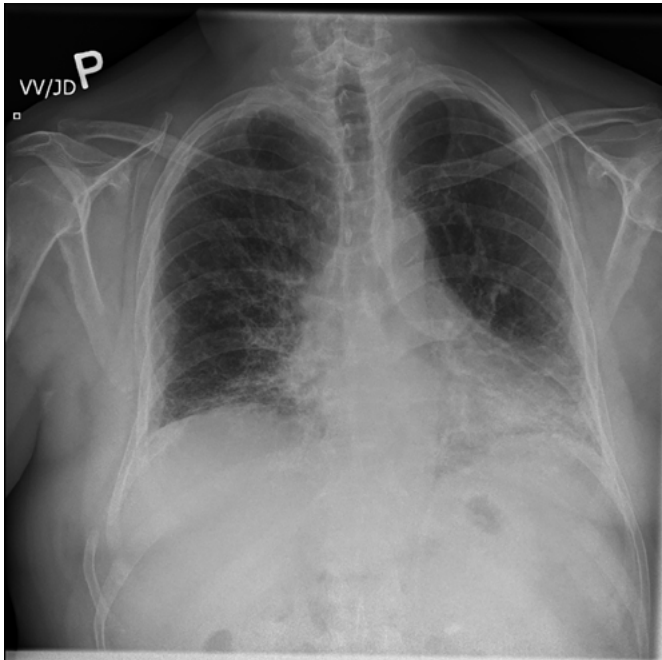
Kardiální postižení

Pravděpodobně nejčastějším kardiálním postižením je perikarditida (až 50 % případů), která však většinou probíhá asymptomaticky. Častější je u séropozitivních pacientů a aktivní revmatoidní artritidou a dalšími EAM. Vzácně se u pacientů s revmatoidní artritidou může vyskytnout myokarditida, či mohou být echokardiograficky detekované revmatické uzly v perikardu, myokardu nebo v oblasti srdečních chlopní.

Revmatická vaskulitida

Jedná se o vaskulitidu s postižením zejména cév středního, vzácněji malého průměru, která postihuje zejména pacienty se závažným, dlouhotrvajícím onemocněním, její výskyt je však s narůstajícími léčebnými možnostmi revmatoidní artritidy poměrně vzácný. Nejčastější klinickou manifestací jsou až u 90 % pacientů kožní projevy – typickou manifestací vaskulitidy středních cév jsou pak hluboké kožní ulcerace postihující dolní končetiny v oblasti laterálního nebo mediálního malleolu. Dalšími projevy pak bývají projevy ischemie, nekrózy a gangrény prstů; vaskulitické postižení malých cév se pak může manifestovat

Obr. 1A. Intersticiální plicní proces u 58letého muže s revmatoidní artritidou. Prostý radiogram hrudníku s nálezem hrubé retikulonodulární kresby s náznakem splývání (plicní postižení charakteru UIP). Jako vedlejší nález stav po sériové fraktuře VII.–IX. žebra vpravo. Archiv autorů a Kliniky radiologie, FN Olomouc



hmatnou purpurou. Neurologické manifestace vznikají jako důsledek postižení vasa nervorum, typicky se manifestují jako mononeuritidy multiplex nebo distální symetrická senzorycká/senzomotorická neuropatie. Postižení CNS je u revmatické vaskulitidy vzácné. Z očních projevů se u revmatické vaskulitidy můžeme setkat s episkleritidou/skleritidou a periferní ulcerózní keratitidou. Kardiální postižení se vzácně může projevovat jako perikarditida, častěji se jedná o postižení koronárních tepen nebo o postižení chlopní. Vzácnou komplikací pak může být aortitida postihující zejména hrudní, méně často pak břišní aortu. Postižení aorty v rámci revmatické vaskulitidy zvyšuje riziko rozvoje aortální insuficience, aneurysmatu a/nebo ruptury. Postižení plic je vzácné, rovněž tak i postižení ledvin revmatickou vaskulitidou nebývá časté, v histologických nálezech bývá nejčastěji pauciimunní nekrotizující glomerulonefritida nebo zánětlivá infiltrace v oblasti cévní stěny. Postižení gastrointestinálního traktu mezenterickou vaskulitidou je také vzácné, klinicky se může manifestovat krvácením do GIT, ischemií nebo perforací střeva (22).

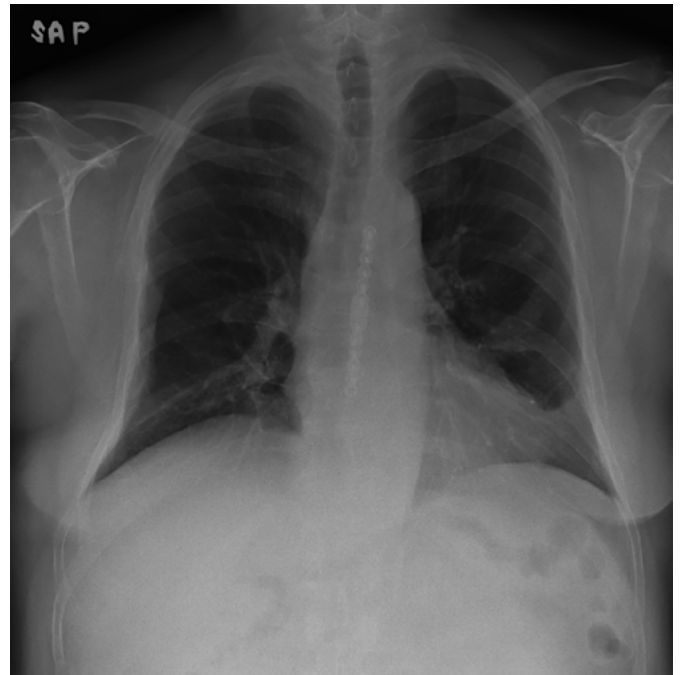
Postižení ledvin

Postižení ledvin není u revmatoidní artritidy časté, může se jednat buď o postižení v rámci revmatické vaskulitidy, nebo o mezangioproliferativní/ membranózní fokální glomerulonefritidu většinou bez rapidního poklesu renálních funkcí. Daleko častější je polékové poškození ledvin (nesteroidní antirevmatika, TNFi) či rozvoj amyloidózy u pacientů s dlouhodobě aktivním onemocněním (23, 24).

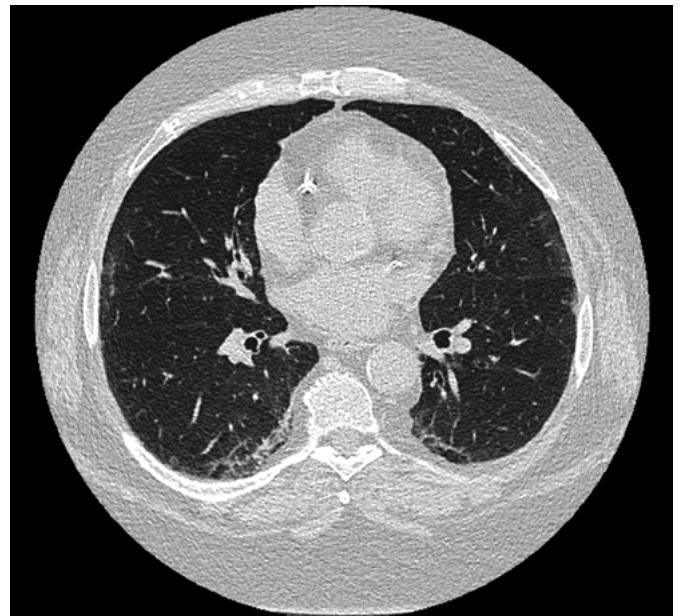
Neurologické manifestace

Pravděpodobně nejčastějším typem postižení periferních nervů je syndrom karpálního tunelu, obávanou komplikací je atlanto-axiální

Obr. 1B. Tentýž pacient po transplantaci plic. Archiv autorů a Kliniky radiologie, FN Olomouc



Obr. 2. Intersticiální plicní proces charakteru NSIP u 65leté pacientky s revmatoidní artritidou. Na HRCT plic jsou patrné retikulace a trakční bronchi(ol)ektázie. Archiv autorů a Kliniky radiologie FN Olomouc



subluxace s možným rozvojem cervikální myelopatie projevující se postižením horního motoneuronu a poruchami čítí (25).

Hematologické manifestace

U pacientů s aktivním onemocněním bývá velmi často přítomna anémie chronických chorob. Závažnou komplikací revmatoidní artritidy je Feltyho syndrom charakterizovaný triádou těžké erozivní formy séropozitivní revmatoidní artritidy s neutropenií a splenomegalií. Pacienti s Feltyho syndromem jsou ve zvýšeném riziku opakovaných bakteriálních infekcí, častější u nich také bývají přítomny extraartikulární manifestace choroby, a to zejména vaskulitida, pleuroperikarditida, dále

pak revmatické uzly v podkožní i viscerální lokalizaci a episkleritida. Pacienti s Feltyho syndromem mají oproti ostatním pacientům s RA zvýšené riziko rozvoje maligních onemocnění, zejména non-hodgkinových lymfomů a karcinomu plic (26, 27).

Komorbidity revmatoidní artritidy

Termínem komorbidita označujeme přítomnost jednoho nebo více chorobných stavů vyskytujících se současně se sledovaným onemocněním. Pacienti s revmatoidní artritidou mají vysokou prevalenci komorbidit, jejichž důsledkem je u závažných forem onemocnění zkrácení očekávané doby života o 5–10 let (28). Jedná se o kardiovaskulární choroby, infekce, solidní nádory a lymfomy, choroby plic a gastrointestinálního traktu, osteoporózu a neuropsychiatrická onemocnění, zejména deprese. Prevalenci komorbidit u pacientů s RA (celkem 3 920 nemocných) v 17 zemích světa sledovala studie COMORA, která prokázala přítomnost deprese v 15 %, astmatu v 6,6 %, kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) v 6 %, solidních tumorů v 4,5 % a chronické obstrukční plicní choroby (CHOPN) v 3,5 % případů (29).

Kardiovaskulární choroby

Revmatoidní artritida je provázena zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Na urychlení aterosogeneze se kromě všeobecných rizikových faktorů podílí zejména dlouhodobá zánětlivá aktivita choroby, dále pak i vlastní patogenetické mechanismy revmatoidní artritidy, které ovlivňují zánětlivou reakci v cévní stěně, apoptózu endotelií, expresi chemokinů a adhezních molekul. Vliv medikace užívané v léčbě revmatoidní artritidy je většinou ambivalentní, některé léky (hydroxychlorochin, methotrexát) mají prokázán kardioprotektivní účinek u pacientů s RA (30).

Data z německého zdravotního registru porovnávající výskyt celkem 26 komorbidit celkem 96 921 pacientů s diagnózou revmatoidní artritidy s kontrolní skupinou ($n = 484\,605$) adjustovanou na věk a pohlaví prokázala výrazně vyšší výskyt sledovaných komorbidit včetně kardiovaskulárních příhod u pacientů s RA ve srovnání s obecnou populací. Výskyt onemocnění koronárních tepen byl častější ve skupině s RA (15,3 vs. 9,6 %), rovněž tak i infarkt myokardu byl častěji pozorován u pacientů s revmatoidní artritidou (1,4 vs. 0,8 %), častější bylo i srdeční selhání (10,3 vs. 6,0 %), výskyt cévních mozkových příhod (2,7 vs. 1,9 %) a další CV komorbidity. Výskyt obecných rizikových faktorů kardiovaskulárních příhod byl také častější ve skupině pacientů s RA, hypertenze byla přítomna u 62,5 % pacientů (vs. 47,9 %), dyslipidemie u 39,9 % (vs. 32,3 %) a obezita u 18,0 % (vs. 12,2 %) (31). Rovněž tak i další výzkum kardiovaskulárních rizik prokázal přítomnost arteriální hypertenze u 62 % z 14 503 nemocných s RA, přičemž jen přibližně polovina pacientů dosahovala cílových hodnot krevního tlaku. U 52 % pacientů byly přítomny hladiny lipidů vyžadující hypolipidemickou léčbu, přičemž i zde nebylo u značného procenta rizikových pacientů dosaženo cílových hodnot lipidogramu (45 % pacientů ve vysokém riziku a 18 % ve velmi vysokém riziku) (32).

Diabetes mellitus (DM) je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, obecně platí, že nemocní s diabetem mají několikanásobně vyšší kardiovaskulární riziko než nemocní bez

diabetu. Nedávno publikované výsledky mezinárodní multicentrické studie zahrnující celkem 10 543 nemocných s RA prokázaly současnou přítomnost DM u 13 % nemocných, přičemž kardiovaskulární komorbidity byly přítomny u 26,7 % pacientů s RA a DM a u 11,6 % pacientů s RA bez DM (33). V dlouhodobé, prospektivní kohortové studii CARRÉ (CARDiovascular research and Rheumatoid arthritis), ve které byl sledován výskyt kardiovaskulárních příhod při vstupu do studie a dále po 3,10 a 15 letech sledování u celkem 353 pacientů s revmatoidní artritidou, a výsledky byly porovnávány s referenční skupinou celkem 2 540 osob, z nichž velká část měla diabetes mellitus 2. typu. Incidence kardiovaskulárních příhod byla u pacientů s revmatoidní artritidou 3,20/100 paciento-roků, v kontrolní skupině 1,36/100 paciento-roků. Po adjustaci na věk a pohlaví byla výrazně zvýšená incidence kardiovaskulárních příhod u RA (HR 2,07, 95% CI 1,57–2,72, $p < 0,01$) a DM (HR 1,51, 95% CI 1,02–2,22, $p = 0,04$) ve srovnání s pacienty bez DM. Incidence CV příhod u pacientů s RA byla tedy více než dvojnásobná ve srovnání s obecnou populací, přičemž pacienti s RA byli v podstatně vyšším CV riziku než pacienti s DM (34).

Vzhledem k vysokému riziku kardiovaskulárních onemocnění u pacientů se zánětlivými revmatickými chorobami včetně revmatoidní artritidy vydal EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) již v roce 2009 s následnou aktualizací v r. 2016 doporučení pro management kardiovaskulárního rizika u těchto pacientů (35) a v roce 2022 pak verzi rozšířenou i na ostatní zánětlivá onemocnění, SLE a antifosfolipidový syndrom (36). Doporučení EULAR zahrnují 3 zastřešující principy a celkem 10 vlastních doporučení. Jejich základem je důsledná kontrola aktivity choroby s cílem redukovat CV riziko, které by mělo být pravidelně vyhodnocováno každých pět let, eventuálně při zásadní změně antirevmatické léčby. Odhad CV rizika by měl být prováděn v souladu s národními standardy nebo za pomoci nástroje SCORE2, přičemž u revmatoidní artritidy by mělo být riziko násobeno 1,5; hladiny celkového cholesterolu a HDL cholesterolu by měly být optimálně měřeny v době, kdy je onemocnění stabilní nebo v remisi. Zváženo by mělo být i provedení ultrasonografického vyšetření k detekci aterosklerotických plátů v karotickém řečišti. Všem pacientům by měla být doporučena změna životního stylu se zaměřením na dietní opatření, pravidelné cvičení a zanechání kouření; v indikovaných případech by měla být nasazena adekvátní farmakoterapie (antihypertenziva, hypolipidemika) za stejných podmínek jako u běžné populace. Nesteroidní antirevmatika by měla být zejména u pacientů s vysokým rizikem CV chorob či již známým onemocněním užívána s určitou opatrností, rovněž tak i dávky glukokortikoidů by měly být co nejnižší a podávány po co nejkratší dobu (35). Přehled doporučení EULAR uvádí tabulky 1 a 2.

U pacientů s revmatoidní artritidou bylo v celé řadě epidemiologických studií prokázáno zvýšené riziko žilního trombembolismu. Kromě „klasických“ rizikových faktorů, jako je zejména věk, kouření, obezita, užívání hormonální antikoncepce a imobilita, může riziko žilní trombózy zvyšovat i chronický zánět, který může vést k poškození endotelu a hyperkoagulačnímu stavu. Hlavní úlohu v rozvoji endoteliální dysfunkce hraje proinflamatorní stav, přičemž aktivace endoteliálních buněk vede ke zvýšené endoteliální permeabilitě a zvýšené adhezi leukocytů a trombocytů a zvýšené expresi intracelulárních adhezních molekul.

Tab. 1. Doporučení EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) pro management kardiovaskulárního rizika nemocných s RA a dalšími zánětlivými artritidami. Upraveno podle (35)

Zastřešující principy		
A) Kardiovaskulární riziko (KVR) pacientů s RA a pravděpodobně také s AS a PsA je oproti běžné populaci zvýšené		
B) Za management KV rizika revmatických pacientů je zodpovědný revmatolog		
C) Užívání NSA a glukokortikoidů by mělo být v souladu s doporučenými postupy EULAR a ASAS		
Doporučení	Úroveň evidence	Síla doporučení
Pro snížení KVR pacientů s RA, AS a PsA je nutná časná a těsná kontrola aktivity choroby s redukcí počtu atak choroby	2b–3	B
KVR by mělo být hodnoceno u všech nemocných s RA, AS nebo PsA nejméně každých 5 let nebo při změně léčby chorobu modifikujícími léky	3–4	C
KVR mělo být hodnoceno podle národních doporučení nebo pomocí modelu SCORE, pokud národní doporučení chybí	3–4	C–D
Pro stanovení KVR má být použito hodnocení celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu, lipidy by měly stanoveny ideálně při stabilní aktivitě choroby nebo v remisi; akceptovatelné je měření lipidogramu bez lačnění	3	C
Skóre KVR by mělo být modifikováno tak, aby lépe odráželo zvýšené KVR pacientů s RA, a to násobením koeficientem 1,5 – pokud již není zánětlivé kloubní onemocnění zahrnuto v kalkulátoru	3–4	C
Ultrasonografický screening asymptomatických karotických plátů může být proveden k odhalení dalšího zvýšení KV rizika	3–4	C–D
Pacientům se zánětlivými kloubními chorobami mají být zdůrazňovány zásady prevence včetně doporučení o zdravé dietě, denním cvičení a apelu na zanechání kouření	3	C
U nemocných s RA, AS nebo PsA mají být dodržována aktuální národní doporučení o kardiovaskulární prevenci, antihypertenze a statiny mohou být užívány stejně jako v běžné populaci	3–4	C–D
U pacientů s RA a PsA je třeba podávat NSA s opatrností, zejména v případě anamnézy kardiovaskulární choroby nebo v přítomnosti rizikových faktorů	2a–3	C
Dávky glukokortikoidů by měly být co nejmenší, je třeba se snažit o jejich postupné vysazení v případě remise nebo nízké aktivity; důvody k pokračování glukokortikoidní terapie by měly být pravidelně revidovány	3–4	C

KVR – kardiovaskulární riziko, RA revmatoidní artritida, AS ankylozující spondylitida, PsA psoriatická artritida, NSA – nesteroidní antirevmatika, SCORE – Systematic CO-ronary Risk Evaluation, ASAS – Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society.

Signifikanční úlohu může hrát i zvýšená aktivace koagulačních faktorů endoteliálního původu (von Willebrandův faktor, PAI-1). Důležitou roli v rozvoji trombembolických příhod hrají zvýšené hladiny zánětlivých markerů, například C-reaktivního proteinu, fibrinogenu, D-dimerů a pro-zánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8, TNF), které jsou asociovány se zvýšeným rizikem trombózy. Zánětem indukované změny prokoagulačních (homocystein, P-selectin) a antikoagulačních (trombomodulin, protein C a S) působků a suprese fibrinolýzy vedou k rozvoji hyperkoagulačního stavu, rovněž tak i přítomnost antifosfolipidových protilátek zvyšuje riziko trombotických příhod. Významnou roli může hrát i medikace užívaná v léčbě revmatoidní artritidy, a to zejména chronické užívání glukokortikoidů nebo léčba JAK inhibitory (37).

Infekce

Přítomnost infekcí a závažných infekcí je u pacientů s revmatoidní artritidou rovněž vyšší. Pravděpodobnost těžké infekce vyžadující hospitalizaci je u RA téměř dvakrát vyšší než u pacientů stejného věku a pohlaví bez RA (38). Longitudinální, prospektivní studie 20 361 pacientů s revmatoidní artritidou zařazených do databáze FORWARD (databanka pro revmatické choroby v USA) zjistila, že výskyt infekcí je u RA o 70 % vyšší ve srovnání s odpovídající kohortou pacientů s nezářetlivými revmatickými a muskuloskeletálními onemocněními (n = 6176).

Faktory související s infekcemi jsou: vyšší věk, mužské pohlaví, obezita, vysoká aktivita choroby, socioekonomické faktory, užívání glukokortikoidů a chorobu modifikujících léků, dále pak komorbidita jako DM, plicní onemocnění či renální insuficience (39). Samotná aktivita choroby zásadním způsobem zvyšuje riziko infekčních komplikací, což potvrzují retrospektivní data pacientů s revmatoidní artritidou sledovaných v registru CORRONA, kdy pacienti s dosaženou remisí onemocnění

měli nižší počet závažných infekcí při porovnání s pacienty s nízkou aktivitou choroby. Incidence závažných infekcí byla u pacientů s nízkou aktivitou choroby také podstatně nižší než ve skupině se střední/ vysokou aktivitou choroby (40). Podstatnou roli na vzniku infekčních komplikací může mít i vliv podávané medikace, přičemž riziko zvyšují zejména glukokortikoidy a biologické a cílené chorobu modifikující léky (DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Léčba syntetickými DMARDs není asociována se zvýšeným rizikem infekce, jak ukazují data z kanadské retrospektivní studie na 27 710 pacientech s RA. U pacientů, kteří neužívali glukokortikoidy, bylo ve skupině léčené csDMARDs a ve skupině pacientů tyto léky neužívajících riziko závažné infekce srovnatelné (41). Naopak podávání biologických a cílených DMARDs je spojeno se zvýšeným rizikem infekcí, které je podobné pro obě skupiny léků s výjimkou zvýšeného rizika infekce herpes zoster při léčbě inhibitory Janusových kináz (42).

Nádorová onemocnění

Pacienti s revmatoidní artritidou mají také ve srovnání se zdravou populací významně vyšší pravděpodobnost rozvoje maligních onemocnění. Recentně publikovaná data 257 047 pacientů s revmatoidní artritidou, představující celkem 2 098 238 paciento-roků prokázala zvýšené riziko nádorového onemocnění u RA se SIR (Standardized Incidence Ratio) 1,20 (95% CI [1,17–1,23]). Riziko bylo zvýšeno zejména pro karcinom plic (SIR 1,41, 95% CI [1,36–1,46]), močového měchýře (SIR 2,38 95% CI [2,25–2,51]), karcinom cervixu (SIR 1,80, 95% CI [1,62–2,01]), karcinom prostaty (SIR 1,08, 95% CI [1,04, 1,13]), melanom (SIR 1,37, 95% CI [1,29–1,46]), difúzní velkobuněčný B lymfom (SIR 1,79, 95% CI [1,63–1,96]), mnohočetný myelom (SIR 1,42, 95% CI [1,27–1,60]) a Hodgkinův lymfom (SIR 2,73, 95% CI [2,31–3,23]). Naopak některá nádorová onemocnění

Tab. 2. Souhrn doporučení EULAR pro management kardiovaskulárního rizika u revmatických a muskuloskeletálních onemocnění, včetně systémového lupus erythematoses a antifosfolipidového syndromu

Zastřešující principy		
A) Lékaři by si měli být vědomi zvýšeného KVR u nemocných s revmatickými chorobami včetně dny, vaskulitid, systémové sklerodermie, myozitidy, MCTD, Sjögrenova syndromu, SLE a APS. U všech těchto stavů je pravděpodobné, že snížení aktivity onemocnění sníží KVR. B) Revmatologové jsou zodpovědní za hodnocení a léčbu KVR ve spolupráci s poskytovateli primární péče, internisty nebo kardiology a dalšími lékaři. C) Vyšetření kardiovaskulárních rizikových faktorů by mělo být pravidelně prováděno u všech jedinců. Management rizik má zahrnovat jejich screening a přísnou kontrolu. D) Důležitou roli hraje edukace a poradenství pro pacienty v oblasti KVR, dodržování léčby a úpravy životního stylu, jako je zdravá strava a pravidelná fyzická aktivita.		
Doporučení pro dnu, vaskulitidu, SSc, myozitidu, MCTD a SS		Síla doporučení
1.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS je doporučeno důkladné posouzení tradičních faktorů KVR s použitím predikčních nástrojů používaných pro běžnou populaci.	D
2.	U ANCA vaskulitid může Framinghamské skóre podhodnocovat KVR. Informace z modelu EUVAS mohou doplňovat upravené Framinghamské rizikové faktory a doporučuje se je vzít v úvahu.	D
3.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS by se měla léčba krevního tlaku řídit doporučeními používanými v běžné populaci.	D
4.	U pacientů se dnou je třeba se vyhnout diuretikům.	D
5.	U pacientů se SSc je třeba se vyhnout betablokátorům.	D
6.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS by léčba dyslipidemie měla dodržovat doporučení používaná v běžné populaci.	D
7.	U pacientů se dnou, vaskulitidou, SSc, myozitidou, MCTD a SS se standardní použití antiagregační terapie v rámci primární prevence nedoporučuje. Léčba inhibitory krevních destiček by se měla řídit doporučeními používanými v běžné populaci.	D
8.	U pacientů se dnou se doporučuje snižovat hladinu kyseliny močové v séru pod 360 mol/l, aby se potenciálně snížilo riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortalita.	C
9.	U pacientů se dnou není z kardiovaskulárního hlediska preferována konkrétní urátý snižující léčba.	B
10.	U pacientů s ANCA vaskulitidou snižuje indukce a udržení remise KVR.	D
11.	U pacientů s obrovskobuněčnou arteritidou může optimalizace režimu podávání glukokortikoidů vyvažující riziko relapsu a nežádoucí účinky léčby snižovat KVR.	D
Doporučení pro SLE a APS		
1.	U pacientů se SLE a/nebo APS se doporučuje důkladné posouzení tradičních faktorů a rizikových faktorů souvisejících s onemocněním jako vodítko pro modifikaci KVR	
2.	A: U pacientů se SLE jsou nižší hladiny krevního tlaku spojeny s nižší četností kardiovaskulárních příhod, cílový krevní tlak je <130/80 mm Hg.	D
	B: U pacientů s lupusovou nefritidou se doporučují ACE inhibitory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin u všech pacientů s poměrem protein/kreatinin v moči > 500 mg/g či s arteriální hypertenzí.	D
	C: U pacientů s APS by se měla léčba krevního tlaku řídit doporučeními používanými v běžné populaci.	
3.	U pacientů se SLE a/nebo APS by se měla léčba dyslipidemie řídit doporučeními používanými v běžné populaci.	
4.	A: Pacienti se SLE jsou kandidáty na preventivní strategie, včetně nízkých dávek aspirinu stejně jako běžná populace, a to na základě zhodnocení jejich individuálního KVR.	D
	B. U asymptomatických nosičů aPL (nesplňujících vaskulární nebo porodnická klasifikační kritéria APS) s vysoce rizikovým profilem aPL s nebo bez tradičních rizikových faktorů se doporučuje profylaktická léčba nízkou dávkou aspirinu (75–100 mg denně).	
	U pacientů se SLE bez anamnézy trombózy nebo těhotenské komplikace: 1. se u vysoce rizikového profilu aPL profylaktická léčba nízkou dávkou aspirinu doporučuje 2. se u nízkorizikového profilu aPL se profylaktická léčba nízkou dávkou aspirinu zvažuje.	
5.	U pacientů se SLE má být udržována pokud možno nízká aktivita onemocnění, která rovněž snižuje KVR.	
6.	U pacientů se SLE se doporučuje léčba nejnižší možnou dávkou kortikosteroidů, aby se minimalizovalo jakékoli potenciální kardiovaskulární poškození.	
7.	U pacientů se SLE nelze doporučit specifickou imunosupresivní medikaci za účelem snížení rizika kardiovaskulárních příhod.	
8.	U všech pacientů se SLE se doporučuje (v případě absence kontraindikace) léčba hydroxychlorochinem, která rovněž snižuje KVR.	

KVR – kardiovaskulární riziko; MCTD – smíšená choroba pojiva; SSc – systémová sklerodermie; SS – Sjögrenův syndrom; EUVAS – European Vasculitis Society; SLE – systémový lupus erythematoses; APS – antifosfolipidový syndrom; aPL – antifosfolipidové protilátky,

Úroveň evidence: 1 a: systematický přehled-metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení (RCT) 1 b: jednotlivé RCT; 2 a: systematický přehled kohortových studií; 2 b: jednotlivá kohortová studie (a RCT nízké kvality); 3 a: systematický přehled případových studií a kontrol; 3 b: individuální studie případů a kontrol; 4: série případů a nekvalitní kohortové studie a studie případů a kontrol; 5: Názory nebo klinické zkušenosti expertů a autorit.

Síla doporučení:

A: konzistentní studie 1. úrovně;

B: konzistentní studie 2. nebo 3. úrovně nebo extrapolace ze studií 1. úrovně;

C: studie 4. úrovně nebo extrapolace ze studií 2. nebo 3. úrovně;

D: důkazy úrovně 5 nebo nekonzistentní nebo neprůkazné studie jakékoli úrovně.

Upraveno podle 36.

se u RA vyskytují méně často ve srovnání s obecnou populací, jako například karcinom pankreatu (SIR 0,90, 95% CI [0,83–0,97]), karcinomy prsu a endometriální nádory (SIR 0,91, 95% CI [0,88–0,94] a SIR 0,77, 95% CI [0,71–0,84]). Riziko rozvoje nádorového onemocnění zvyšovala expozice csDMARDs, TNFi, abataceptu a rituximabu, jehož podávání bylo spojeno s nejvyšším rizikem (SIR 1,43, 95% CI [1,31–1,55]). Naopak v této práci nebylo pozorováno zvýšení rizika v souvislosti s léčbou inhibitory IL-6 a JAKi, počet pacientů léčených JAKi však byl ve sledovaném souboru relativně malý (43). U pacientů s revmatoidní artritidou byl také pozorován vyšší výskyt nemelanomových kožních nádorů (NMSC, non melanoma skin cancer), přičemž zvýšené riziko je asociováno zejména s léčbou methotrexátem a TNFi (44, 45).

Choroby plic

Pacienti s revmatoidní artritidou trpí zvýšenou mortalitou z důvodu respiračních chorob, ať už se jedná o intersticiální plicní chorobu související s manifestací RA, nebo o současně se vyskytující astma či CHOPN. Onemocnění revmatoidní artritidou je asociováno se zvýšeným rizikem bronchiálního astmatu (HR = 1,23, 95% CI = 1,15–1,32, $P < 0,001$) ve srovnání s obecnou populací stejného věku a pohlaví (46). Na rozvoji astmatu u pacientů s RA se podílí patogenetické mechanismy RA, abnormální Th1 odpověď u revmatoidní artritidy může vyvolat nekontrolovanou odpověď Th2 buněk, přičemž abnormality mezi cytokiny ovlivňujícími Th1-Th2 rovnováhu pak mohou vést k rozvoji bronchiálního astmatu. Rovněž tak i systémový zánět u RA může nejrůznějšími imunologickými mechanismy zvyšovat riziko nealergického astmatu (47). Metaanalýza 8 studií zahrnující celkem 102 205 pacientů s RA prokázala signifikantně zvýšené riziko RR 1,82 (95% CI = 1,55–2,10, $P < 0,001$) a incidenci 6,2% (95% CI = 4,1–8,3%) CHOPN u těchto pacientů. Rizikovými faktory je zejména kouření, dále pak systémový zánět a podobný autoimunní podklad obou onemocnění (47).

Osteoporóza

Osteoporóza je jednou z nejčastějších komorbidit revmatoidní artritidy. V metaanalýze 57 studií, ve kterých bylo zahrnuto celkem 227 812 pacientů, byla osteoporóza přítomna celkem u 64 290 z nich. Prevalence osteoporózy činila 27,6 % (95% CI 23,9–31,3%), rozvoj osteoporózy je spojen kromě obecných rizikových faktorů zejména s léčbou glukokortikoidy, přispívá k ní také imobilita a systémový zánět (48, 49). Důležitá jsou tedy zejména důsledná preventivní opatření u všech pacientů s revmatoidní artritidou, zejména dostatečný příjem kalcia a vitamínu D, pohybová aktivita a prevence pádu. Vhodné je pravidelné provedení denzitometrického vyšetření s kalkulací rizika osteoporotické zlomeniny pomocí FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) algoritmu a zejména včasné zahájení léčby osteoporózy s cílem zabránění rozvoje osteoporotických fraktur.

Deprese

Mezi významné činitele přispívající k multimorbiditě nemocných s RA se počítá také deprese, která se u RA vyskytuje 2–4x častěji než v obecné populaci. Prevalence deprese u revmatoidní artritidy je udávána v poměrně širokém rozmezí 13–42 %. Kromě zvýšeného rizika

mortality je deprese i nezávislým rizikovým faktorem rozvoje kardio-vaskulárních komplikací, pacienti mají zvýšené riziko suicidálního chování i při dobře kontrolované aktivitě revmatoidní artritidy. U pacientů s depresí bývá často nižší adherence k medikaci, zvýšená potřeba zdravotní péče, nižší produktivita práce a vyšší nezaměstnanost. Etiologie je multifaktoriální, kromě běžných rizikových faktorů (pohlaví, věk, socioekonomické faktory, komorbidita) hraje významnou roli i aktivita choroby, bolest a funkční handicap, rovněž tak se na rozvoji deprese mohou podílet i některé léky (glukokortikoidy) (50, 51).

Závěr

Revmatoidní artritida je často vnímána pouze jako onemocnění kloubů; kromě kloubního syndromu se však až u 40 % pacientů v průběhu onemocnění rozvinou některé z extraartikulárních manifestací choroby. V průběhu onemocnění revmatoidní artritidou se také může u pacientů manifestovat celá řada komorbidit, které zvyšují jejich morbiditu a mortalitu. Komorbidita mohou také zásadním způsobem ovlivnit průběh choroby, zhoršovat kvalitu života nemocných a vést k jejich disabilitě. Nejčastější a nejzávažnější komorbiditou u revmatoidní artritidy je bezesporu častější výskyt kardiovaskulárních chorob (CVD) spojených s aterosklerózou, které až z 50 % odpovídají za vyšší mortalitu pacientů s RA ve srovnání s běžnou populací. Kromě tradičních rizikových faktorů, jako je kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidemie, zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací i séropozitivita (RF, ACPA), častěji se tyto komplikace vyskytují u pacientů s extraartikulárními manifestacemi choroby. Důležitou roli hraje i chronický zánět u RA, rovněž tak i samotná terapie revmatoidní artritidy může být spojena se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárních komplikací, a to zejména dlouhodobá terapie glukokortikoidy a užívání NSA. Naopak léčba TNFi a dalšími biologickými léky může riziko rozvoje CVD snižovat. U pacientů s revmatoidní artritidou je rovněž zvýšené riziko infekcí, včetně vyššího rizika tuberkulózní infekce, virových infekcí, virových hepatitid, herpetických infekcí, HIV a oportunních infekcí. Pacienti s RA mají zvýšené riziko rozvoje nádorových chorob, zejména vyšší riziko onemocnění lymfomem. Rizikových faktorů pro onemocnění lymfomem je několik, jednak to může být samotná aktivita onemocnění, dále pak užívání imunomodulačních léků včetně možného vlivu biologické terapie a dále pak i větší expozice radiaci. Pacienti s RA mají také vyšší incidenci nemelanomových kožních nádorů, riziko zvyšuje léčba chorobu modifikujícími léky (MTX, TNFi). Aktivní onemocnění RA bývá častěji asociováno se vznikem osteoporózy a rizikem osteoporotických fraktur; kromě vlivu samotných zánětlivých mechanismů na etiopatogenezi osteoporózy je zřejmé i podíl glukokortikoidy indukované osteoporózy. Dalšími častými komorbiditami jsou také gastrointestinální choroby – zejména peptický vřed a divertikulitida. U těchto komplikací je zřejmá významná souvislost s užíváním nesteroidních antirevmatik a glukokortikoidů. U pacientů s revmatoidní artritidou je rovněž pozorována podstatně vyšší prevalence deprese než v běžné populaci.

Výskytu komorbidit by měla být věnována při sledování pacientů s revmatoidní artritidou značná pozornost, protože mohou významnou měrou zvyšovat morbiditu a mortalitu pacientů, navíc jejich výskyt může mít vliv i na aktivitu revmatoidní artritidy a může

podstatně ovlivnit i pacientovo globální hodnocení choroby. Při sledování pacientů s RA však nelze zapomínat ani na další závažné

choroby (karcinom prsu, prostaty), které se vyskytují v míře srovnatelné s běžnou populací.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a IGA_LF_2024_004. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:722.
2. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;8:983.
3. Guellec D, Cozien S, Ruysen-Witrand A, et al. Prevalence and clinical significance of extra-articular manifestations at diagnosis in the ESPOIR cohort with recent-onset arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:409.
4. Chandrashekhara S, Shobha V, Dharmanand BG, et al. Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:1694.
5. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;4:481-494.
6. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1453.
7. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021;48:25.
8. Silva B, Cardozo J, Marback P, Machado F, Galvão V, Santiago M. Peripheral ulcerative keratitis: a serious complication of rheumatoid arthritis. *Rheum Int*. 2010;30(9):1267-8.
9. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:65.
10. Kimbrough BA, Crowson CS, Davis JM 3rd, et al. Decline in Incidence of Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2024;76:454.
11. Patatanian E, Thompson DF. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1157.
12. Maldonado I, Eid H, Rodriguez GR, et al. Rheumatoid nodulosis: is it a different subset of rheumatoid arthritis? *J Clin Rheumatol*. 2003;9:296.
13. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35:368.
14. Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, et al. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum*. 1984;27:873.
15. Greco A, Fusconi M, Macri GF, et al. Cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis: radiologic evaluation. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:753.
16. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*. 2009;33:1053.
17. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994;193:375.
18. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1583-1591.
19. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1700-1706.
20. Hyldgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical characteristics and predictors of mortality. *Respiration*. 2019;98:455-460.
21. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23;30(160):210011.
22. Mertz P, Wollenschlaeger C, Chasset F, et al. Rheumatoid vasculitis in 2023: Changes and challenges since the biologics era. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103391.
23. Karié S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:350.
24. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:206.
25. Sim MK, Kim DY, Yoon J, Park DH, Kim YG. Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis who complain of neurologic symptoms. *Ann Rehabil Med*. 2014 Apr;38(2):249-55.
26. Owlia MB, Newman K, Akhtari M. Fely's Syndrome, Insights and Updates. *Open Rheumatol J*. 2014 Dec 31;8:129-36.
27. Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Incidence of cancer among men with the Fely syndrome. *Ann Intern Med*. 1994;120:35.
28. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;4:481-494.
29. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;1:62-68.
30. Oreská S, Tomčík M. KV riziko u revmatických onemocnění. *Cas Lek Cesk*. 2016;155(6):324-332.
31. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019 Jun;46(6):564-571.
32. Rollefstad S, Ik Dahl E, Wibetoe G, et al. An international audit of the management of dyslipidaemia and hypertension in patients with rheumatoid arthritis-results from 19 countries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;6:539-548.
33. Semb AG, Rollefstad S, Ik Dahl E, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: an international audit. *RMD Open*. 2021;2:e001724. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001724.
34. Agca R, Hopman LHGA, Laan KJC, et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *J Rheumatol*. 2020;3:316-324.
35. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:17-28.
36. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-779.
37. Omair MA, Alkelb SA, Ezzat SE, et al. Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis: The Added Effect of Disease Activity to Traditional Risk Factors. *Open Access Rheumatol*. 2022 Oct 17;14:231-242.
38. Thomas K, Vassilopoulos D. Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Era of Targeted Synthetic Therapies. *Mediterr J Rheumatol*. 2020 Jun 11;31(Suppl 1):129-136.
39. Mehta B, Pedro S, Ozen G, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019;1:e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935.
40. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):679-684. doi: 10.1002/acr.23426. Epub 2018 Mar 11.
41. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, et al. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1074.
42. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1755.
43. Beydon M, Pinto S, De Rycke Y, et al. Risk of cancer for patients with rheumatoid arthritis versus general population: a national claims database cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Oct 30;35:100768.
44. Lange E, Blizzard L, Venn A, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1594-600.
45. Wang JL, Yin WJ, Zhou LY, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 Mar;39(3):769-778.

**Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**