

REUMATIZAM

Volumen 52

Broj 1

Godina 2005.

SADRŽAJ

UVODNIK

- Božidar Ćurković*
Concern about one drug
or entire class of drugs 5

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI

- Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić*
A contribution to genetic etiology
of complex regional pain syndrome type I
(Algodystrophy syndrome)
based on quantitative analysis
of digitopalmar dermatoglyphics
in sixty men 7

- Nadica Laktašić Žerjavić,
Dragica Soldo Jureša, Đurđica Babić-Naglić,
Božidar Ćurković, Kristina Potočki,
Renata Žunec, Goran Ivanišević*
Raspodjela HLA-DRB1 gena
u hrvatskih bolesnika s artritism 12

PREGLEDNI RAD

- Simeon Grazio, Branimir Anić*
Quo vadetis koksibi? 17

PRIKAZ BOLESNIKA

- Krešimir Galešić, Jadranka Morović-Vergles,
Marijana Živko, Ivana Račić, Domagoj Vergles,
Zdravko Borković, Nada Čikeš*
Renovaskularna hipertenzija uzrokovana
Takayasu arteritism - prikaz bolesnice 28

OSVRTI 33

PRIKAZI KNJIGA 42

VIJESTI 44

SKUPOVI 45

CONTENTS

EDITORIAL

- Božidar Ćurković*
Problem jednog lijeka
ili cijele skupine lijekova 5

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

- Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić*
Prilog genetičkoj etiologiji
kompleksnog regionalnog bolnog sindroma
- tip I (Syndroma algodystrophicum)
na temelju kvantitativne analize
digitopalmarnih dermatoglifa
u šezdesetorice muškaraca 7

- Nadica Laktašić Žerjavić,
Dragica Soldo Jureša, Đurđica Babić-Naglić,
Božidar Ćurković, Kristina Potočki,
Renata Žunec, Goran Ivanišević*
DRB1 gens distribution
in Croatian arthritis patients 12

REVIEW PAPER

- Simeon Grazio, Branimir Anić*
Quo vadetis coxibes? 17

CASE REPORT

- Krešimir Galešić, Jadranka Morović-Vergles,
Marijana Živko, Ivana Račić, Domagoj Vergles,
Zdravko Borković, Nada Čikeš*
Renovascular hypertension
due to Takayasu arteritis - a case report 28

REVIEWS 33

BOOK REVIEWS 42

NEWS 44

MEETINGS 45

Izdavač - Publisher
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

Urednici - Editors

Drago Čop (1954.-1963.) ♦ Theodor Dürrigl (1963.-1990.) ♦ Ivo Jajić (1991.-1998.)

Glavni i odgovorni urednik - Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

Urednički odbor - Editorial Board

Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Goran Ivanišević, Zrinka Jajić, Ladislav Krapac, Ivan Malčić, Želimir Maštrović, Jadranka Morović-Vergles, Porin Perić, Tonko Vlak

Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürrigl, Miljenko Grgić, Zvonimir Horvat, Ivo Jajić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Demetrova 18 ♦ 10000 Zagreb

UPUTE AUTORIMA

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrtne, vijesti i druge priloge, napisane hrvatskim ili engleskim jezikom, uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje. Radovi i prilozi šalju se na adresu:

Dr. Goran Ivanišević
Demetrova 18
10000 Zagreb

ili na e-mail: g_ivanisevic@hotmail.com

Upute autorima usklađene su s tekstom: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Eng J Med 1997;336:309-15.

Tekst rada i drugih priloga

Cijeli tekst s prilogima treba poslati u Word formatu na disketi, CD-u ili elektroničkom poštom s tri računalna ispisa (veličina slova 12 točaka) na papiru veličine A4, najviše 30 redaka po stranici s lijevim bijelim rubom veličine 4 cm. Treba izbjegavati kratice, osim onih mjernih jedinica. Nije dopušteno koristiti sjenčanje, okvire, podcrtavanja i slično.

Uvodnik i radovi mogu imati do 15, a ostali prilozi do 6 stranica. Treba pisati jasno i sažeto. Radovi trebaju sadržavati sljedeće dijelove:

Prva stranica sadrži kratak i jasan **NASLOV RADA** na hrvatskom i engleskom jeziku, imena i prezimena autora, puni naziv i adresu ustanove autora, a na dnu stranice adresu autora s kojim će komunicirati Uredništvo i gdje se mogu tražiti posebni otisci.

Druga stranica sadrži naslov rada, **SAŽETAK** na hrvatskom i engleskom jeziku opsega do 150 riječi (13 redaka) te 3-5 ključnih riječi na hrvatskom i engleskom jeziku. Sažetak sadrži prikaz problema - svrhe rada, metodu, bitne rezultate (po mogućnosti brojčano izražene) i osnovne zaključke.

Treća stranica sadrži naslov rada i **UVOD** koji prikazuje bit problema, svrhu istraživanja i što je do sada učinjeno na tom području.

MATERIJAL I METODA RADA sadrži raspodjelu materijala i sažet opis primijenjene metode koji omogućuje ponavljanje istraživanja. Metoda iz literature se ne opisuje nego se na nju upućuje.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA su zorno prikazani i statistički obrađeni. Pri izražavanju kvantitativnih veličina treba rabiti jedinice SI sustava i decimalni zarez.

RASPRAVA sadrži opis problema dotičnog istraživanja, tumačenje rezultata i njihovu usporedbu s onima iz literature.

ZAKLJUČCI se izvode na temelju vlastitih rezultata, odvojeno od rasprave.

TABLICE, SLIKE I CRTEŽI. Svaka tablica, pisana na posebnom listu papira, sadrži naziv rada, redni broj i naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Tablica mora biti pregledna. Nije dopuštena uporaba *tablice u tablici*.

Slike se prilažu u obliku crteža ili sjajnih fotografija, po mogućnosti crno-bijelih. Crteži, izrađeni tušem na bijelom ili paus papiru, prilažu se izvorno, a preslici uz preslike teksta rada. Na posebnom listu papira treba napisati naslov rada, redosljed slike i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poledini slike treba napisati naslov rada, redni broj i označiti njezin vrh. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora.

Ako se dostavljaju elektronički, slike i crteži moraju biti u TIFF formatu, najmanje razlučivosti 300 dpi. Vektorski crteži i grafikoni trebaju biti u FreeHand formatu.

LITERATURA se piše na posebnom listu papira i navodi rednim brojem pojave u tekstu rada. Ako rad ima do šest autora navode se sva imena, a kod sedam i više autora imena prva tri, dok se za ostale napiše i sur. Časopise treba prikazati skraćenicom koja se rabi u *Index Medicus*.

Članak u časopisu: Kranjc I. Autoantitijela i autoimune reumatološke bolesti. *Reumatizam* 1997;45(1):5-12.

Članak u zborniku/poglavlje u knjizi: Dürrigl T. Reumatologija. U: Živković R, Oberiter V, Vrhovac B, ur. Povijest internističkih struka u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 1998:105-116.

Knjiga/monografija: Jajić I. Reumatologija. Zagreb: Medicinska knjiga. 1995:140-157.

Urednik: Malčić I, ur. Reumatske bolesti dječje dobi. Zagreb: Školska knjiga.

Magisterij/disertacija: Ivanišević G. Procjena raširenosti upalnih bolesti u Hrvatskoj (magisterij). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1992:1-58.

Uz rad treba priložiti pismenu izjavu da nije objavljen ili prihvaćen za tisak drugdje te da su svi autori upoznati s cjelokupnim sadržajem rada.

Svaki rad šalje se anonimno dvojici recenzenata. Preslik njihova mišljenja vraća se anonimno autoru. Autorova je obveza uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljuju redosljedom prispjeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim prilogima predstavljaju mišljenje autora. Rukopisi se ne vraćaju.

Sadržaj iz časopisa **REUMATIZAM** može se preuzeti uz navod "Preuzeto iz *Reumatizma*".

Časopis **REUMATIZAM** se indeksira u *Index Medicus*.

REUMATIZAM

Volumen 52

Broj 1

Godina 2005.

SADRŽAJ

UVODNIK

- Božidar Ćurković*
Concern about one drug
or entire class of drugs 5

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI

- Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić*
A contribution to genetic etiology
of complex regional pain syndrome type I
(Algodystrophy syndrome)
based on quantitative analysis
of digitopalmar dermatoglyphics
in sixty men 7

- Nadica Laktašić Žerjavić,
Dragica Soldo Jureša, Đurđica Babić-Naglić,
Božidar Ćurković, Kristina Potočki,
Renata Žunec, Goran Ivanišević*
Raspodjela HLA-DRB1 gena
u hrvatskih bolesnika s artritismom 12

PREGLEDNI RAD

- Simeon Grazio, Branimir Anić*
Quo vadetis koksibi? 17

PRIKAZ BOLESNIKA

- Krešimir Galešić, Jadranka Morović-Vergles,
Marijana Živko, Ivana Račić, Domagoj Vergles,
Zdravko Borković, Nada Čikeš*
Renovaskularna hipertenzija uzrokovana
Takayasu arteritismom - prikaz bolesnice 28

OSVRTI 33

PRIKAZI KNJIGA 42

VIJESTI 44

SKUPOVI 45

CONTENTS

EDITORIAL

- Božidar Ćurković*
Problem jednog lijeka
ili cijele skupine lijekova 5

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

- Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić*
Prilog genetičkoj etiologiji
kompleksnog regionalnog bolnog sindroma
- tip I (Syndroma algodystrophicum)
na temelju kvantitativne analize
digitopalmarnih dermatoglifa
u šezdesetorice muškaraca 7

- Nadica Laktašić Žerjavić,
Dragica Soldo Jureša, Đurđica Babić-Naglić,
Božidar Ćurković, Kristina Potočki,
Renata Žunec, Goran Ivanišević*
DRB1 gens distribution
in Croatian arthritis patients 12

REVIEW PAPER

- Simeon Grazio, Branimir Anić*
Quo vadetis coxibes? 17

CASE REPORT

- Krešimir Galešić, Jadranka Morović-Vergles,
Marijana Živko, Ivana Račić, Domagoj Vergles,
Zdravko Borković, Nada Čikeš*
Renovascular hypertension
due to Takayasu arteritis - a case report 28

REVIEWS 33

BOOK REVIEWS 42

NEWS 44

MEETINGS 45



Clinic for Rheumatic Diseases and Rehabilitation
Clinical Hospital Center Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb ♦ Croatia

CONCERN ABOUT ONE DRUG OR ENTIRE CLASS OF DRUGS PROBLEM JEDNOG LIJEKA ILI CIJELE SKUPINE LIJEKOVA

Božidar Ćurković

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used class of therapeutic agents for the treatment of a variety of acute and chronic rheumatic conditions to provide analgesia and suppress inflammation. Most treatment is short-term management for the relief of signs and symptoms in osteoarthritis, but NSAIDs are widely used too in the long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis. Although NSAIDs are highly effective in the treatment of rheumatic disease it is also clear that they carry a risk of adverse events particularly in the gastrointestinal tract.

Both the therapeutic and side effects of NSAIDs result from their inhibition of prostaglandin synthesis mediated by cyclooxygenase (COX) enzyme. The beneficial actions of NSAIDs can be associated with inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) whereas their harmful side effects are associated with inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1). The development of more selective inhibitors of COX-2 promised important advances in reduction of GI toxicity. Trials of comparison of selective COX-2 inhibitors vs standard NSAIDs generally showed lower levels of GI side effects such as evidence of endoscopic erosions and ulcerations (1,2). However, the evidence is still missing about reducing risk of complicated GI events (perforation, bleeding, obstruction) (3). "Head to head" studies conducted to compare the coxibs are still insufficient (4,5). Concern about other side effect of COX-2 specific inhibitors, particularly cardiovascular, existed but has not been conclusively resolved (6,7,8). Grazio and Anić review in this issue of *Reumatizam* evidence based data regarding efficacy and side effects of NSAIDs, comment controversies, recommendations and perspectives.

Over the past 4 years, the pharmaceutical industry, researchers, statisticians, and doctors, through numerous publications, have proclaimed significant advancement in the treatment of musculoskeletal disease with the new nonsteroidal antiinflammatory drugs (COX-2

specific inhibitors) which have the same efficacy but significantly fewer gastrointestinal side effects, confirmed by numerous short and long-term studies, but consensus about other side effects, predominantly cardiovascular has not yet been achieved.

With great interest we have followed the controversy tied to the "voluntary" withdrawal of specific COX-2 inhibitor rofecoxib and recently valdecoxib. Also, another story of shared responsibility, involving drug regulatory agencies (FDA, EMEA), pharmaceutical companies on the one side and many respectable scientific journals, as well as, *New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal*, *The Lancet* and *JAMA* on the other side, started up. Is the regulatory agency failed to protect the public health? Are scientific medical journals responsive too? Coxibs have been aggressively marketed directly to consumers in the United States and have rapidly dominated the prescription-drug market for NSAIDs. The quality of particular articles in eminent journals is curiously variable in spite of proclaimed set standards and independent reviewers. One gets the impression that results are sometimes related to the statistical recklessness which often "draw" results and present them as more significant than they are.

How huge is problem? Meta-analyses of randomized trials and large randomized trials show no convincing evidence for increased cardiovascular adverse events (9,10,11). How huge is really problem regarding other drugs like corticosteroids, opioids, immunosuppressive and biologic agents? How huge is problem in Croatia?

At the time of rofecoxib withdrawal, there was only two coxibs on the Croatian market (rofecoxib and celecoxib) but neither was reimbursed by insurance. Due to the high cost of these drugs we estimate a low number of users particularly long-term. But, if all NSAIDs (standard and coxibs) share the same cardiovascular risk we have to be seriously worried and we need fast resolution.

Božidar Ćurković, Ph.D., Professor

Clinical Hospital Center Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb ♦ Croatia ♦ e-mail: bcurkov@mef.hr

Literature

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
3. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411-4120.
4. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee - A randomized trial. *JAMA* 2001;287: 64-71.
5. Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2003; 48:3102-3111.
6. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
7. Konstam MA, Weir MR, Reicin A. et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-2288.
8. White WB, Faich G, Whelton A. et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;89:425-430.
9. Weir MR, Sperling RS, reicin A, Gertz BJ. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* 2003; 146:591-604.
10. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-418.
11. White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004;11:244-250.

¹Private Practice in Physical Medicine and Rehabilitation
Zagreb Rehabilitation Center ♦ Orlovac 2 ♦ 10000 Zagreb ♦ Croatia
²University Department of Rheumatology ♦ Physical Medicine and Rehabilitation
Sestre Milosrdnice University Hospital ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb ♦ Croatia

A CONTRIBUTION TO GENETIC ETIOLOGY OF COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME TYPE I (ALGODYSTROPY SYNDROME) BASED ON QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGLYPHICS IN SIXTY MEN

PRILOG GENETIČKOJ ETIOLOGIJI KOMPLEKSNOG REGIONALNOG BOLNOG SINDROMA - TIP I (SYNDROMA ALGODYSTROPHICUM) NA TEMELJU KVANTITATIVNE ANALIZE DIGITOPALMARNIH DERMATOGLIFA U ŠEZDESETORICE MUŠKARACA

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić² ♦ Ivo Jajić²

*„If I talk (Jehovah), shall it alleviate my pain; If I stop, shall it go away?“
Job 16:6 (DK)*

Summary

The patterns of the ridges of the skin of the fingers and palms were determined in sixty men with complex regional pain syndrome (type I) as a measure of disease prevention. The study included 25 dermatoglyphic traits: number of epidermal ridges on all ten fingers; their sum for five and ten fingers; four traits on both palms, i.e. between a-b, b-c and c-d triradii; atd angles; and their bilateral sum. The data obtained were compared with those recorded in a control group of 200 pairs of imprints of phenotypically healthy male adults from the Zagreb area. Statistically significant difference from

control values were found in 12 dermatoglyphic variables, including an increased sum of ridges on nine fingers (except for left second finger pad), and total sum for five and ten fingers. These findings suggested the polygenic system responsible for development of dermatoglyphics to be identical with some polygenic loci for the onset of algodystrophy syndrome, which might prove useful in disease prevention (e.g., taking fingerprints following a trauma and before rehabilitation), and to facilitate identification of risk groups, and thus the treatment for this longterm and yet obscure syndrome.

Key words

dermatoglyphics, algodystrophy syndrome - complex regional pain syndrome type I, male sex, quantitative dermatoglyphics analysis, prevention

Sažetak

U svrhu prevencije, u ovom se genetičkom ispitivanju, istražio broj kožnih grebenova na prstima i dlanovima šezdesetorice muškaraca s kompleksnim regionalnim sindromom Tip I (Syndroma algodystrophicum). Ispitivanje je provedeno u 25 dermatoglifskih značajki: broju epidermalnih grebenova na svih deset prstiju, njihovu sveukupnom zbroju na pet i deset prstiju, četirima svojstvima na

oba dlana - između triradijusa a-b, b-c i c-d, te atd kutovima, i njihovom obostranom zbroju. Dobiveni podaci su uspoređeni s kontrolnom skupinom - 200 pari otisaka odraslih i fenotipskih zdravih osoba Zagrebačke regije. U dvanaest dermatoglifskih varijabli pronađene su statistički značajne razlike prema kontroli: u povišenom broju grebenova na devet prstiju (izuzev jagodice drugog prsta lijevo),

Miljenko Cvjetičanin, M.D., M.Sc.

Gradićeva 9 ♦ 10010 Zagreb - Slobodština ♦ Croatia

phone: +385-1-6640200 ♦ mobile: +385-98-387837 ♦ e-mail: miljenko.cvjeticanin@zg.hinet.hr

te u ukupnom zbroju na pet i deset prstiju zajedno. Iz toga se može pretpostaviti, kako je poligenetički sustav odgovoran za razvoj dermatoglifa identičan s nekim lokusima za oboljevanje od algodistrofičnog sindroma, a što bi se mog-

lo iskoristiti u preventivne svrhe (uzimanjem otisaka ruku nakon traume, odnosno prije rehabilitacije), te formiranjem rizičnih skupina, a time i usmjeriti liječenje tog dugotrajnog i tajanstvenog poremećaja.

Ključne riječi

dermatoglifi, syndroma algodystrophicum - kompleksni regionalni sindrom tip I, muški spol, kvantitativna dermatoglifska analiza, prevencija

Introduction

Algodystrophy is debilitating syndrome from the group of extra-articular rheumatism, characterized by rapid bone demineralization, burning pain, hyperesthesia, swelling, hyperhidrosis, and trophic lesions of the skin and nails (1,2). The first description of the disorder has been attributed to Hunter, who drew attention to more distal effects of articular trauma as early as 1776 (3). Then, it was reported by Mitchell in 1864, as a complication of gunshot wounds of periferal nerves during the American Civil War (4). Now, more than a hundred years later, there is no consensus yet on how to term the disorder, what its cause is and how to treat it best. According to the last classification, there are two groups of disorders: complex regional pain syndrome (type I) and causalgia (type II) (5). As all our 60 patients developed

algodystrophy syndrome following extremity fractures, they fell into the type I group.

Although no such study has been conducted to date, a genetic impact has been noted in the syndrome development. In 1983, Albert and Ott reported on hip algodystrophy in three brothers (6). In 1994, Mailis and Wade found a higher frequency of HLA A3, B7 and DR2 antigens in 15 female Caucasians (7). In 1999, Kemler et al. reported on association of HLA DQ1 antigen and reflex symphatetic dystrophy (8). The present study in which a statistically significant difference from controls was found in 12 of 25 variables investigated, shed some more light on the genetic predisposition and thus on the possible prevention of development of this obscure post-traumatic disorder.

Materials and methods

Dermograms of 60 men with post-traumatic algodystrophy were examined by quantitative dermatoglyphic analysis according to Kozin's criteria (9), as suggested by Miličić et al. (10), although considerably more sophisticated criteria have been established in the meantime (3). Results were compared with those obtained in 200 pairs of dermatoglyphic palm and finger imprints of phenotypically healthy men from the Zagreb area, kept at Institute of Anthroplology from Zagreb (11). Student's t-test was used to test the statistically significant differences in the ridge count between the patient and control group.

Patient imprints were taken onto a transparent adhesive tape (Tovarna dokumetnega in kartnega papirja, Radeče, Slovenia) by use of Folien-Vogel fine-granulated silver-grey powder (Magna powder, Cat. No. 57, Austria).

The following 25 traits were examined by quantitative dermatoglyphic analysis: 1) FRD 1 number of ridges on the right hand first finger; 2) FRD 2 number of ridges on the right hand second finger; 3) FRD 3 number of ridges on the the right hand third finger; 4) FRD 4 number of ridges on the rhe right hand fourth finger; 5) FRD 5 number of ridges on the right hand fifth finger; 6) FRD 1-5 pooled number of ridges on all five right hand fingers; 7) PRD 1 number of ridges between c and d tri-radii on the right palm; 8) PRD 2 number of ridges between b and c triradii on the right palm; 9) PRD 3 number of ridges between a and b triradii on the right palm; 10)

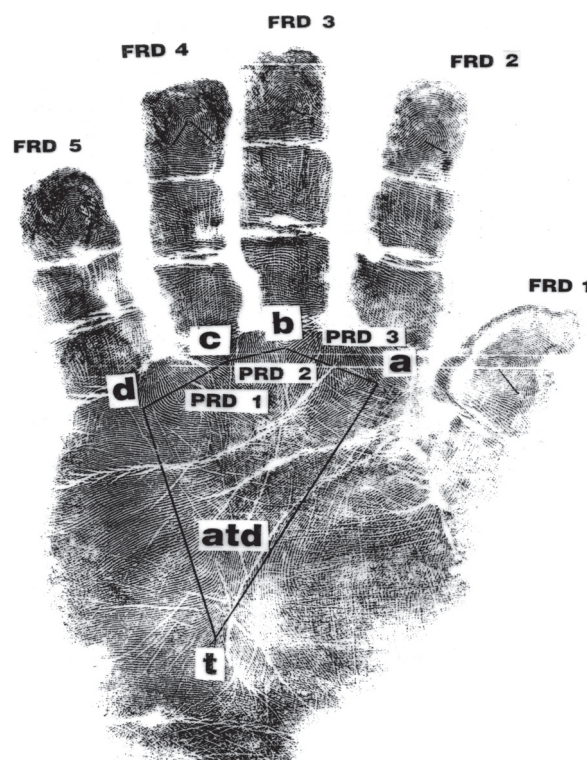


Figure. Sites of quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics with characteristic marks, triradii, between which skins ridges were counted
Slika. Mjesta kvantitativne analize digitopalmarnih dermatoglifa s karakterističnim oznakama, triradijusima, između kojih su brojani epidermalni grebenovi

PRD 1-3 pooled number of ridges between d and a triradii on the right palm; 11) ATDD atd angle on the right hand in degrees; 12) FRL 1 number of ridges on the left hand first finger; 13) FRL 2 number of ridges on the left hand second finger; 14) FRL 3 number of ridges on the left hand third finger; 15) FRL 4 number of ridges on the left hand fourth finger; 16) FRL 5 number of ridges on the left hand fifth finger; 17) FRL 1-5 pooled number of ridges on all five left hand fingers, 18) PRL 1 number of ridges between c and d triradii on the left palm; 19) PRL 2 number of ridges between b and c triradii on the

left palm; 20) PRL 3 number of ridges between a and b triradii on the left palm; 21) PRL 1-3 pooled number of ridges between d and a triradii on the left palm; 22) ATDL atd angle on the left palm in degrees; 23) PRD 1-3 and PRL 1-3 sum of all ridges between d and a triradii on both palms; 24) ATDT bilateral sum of atd angle degrees on the both palms; 25) FRD 1-5 and FRL 1-5 pooled number of ridges on all ten fingers.

Figure shows the sites of quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics with characteristic marks, triradii, between skin ridges were counted.

Results

Results are tabularly presented in Tables 1-3. The following 12 of 25 study variables showed a statistically

significant difference between patient and control imprints in terms of increase in the former: first (FRD 1), second

Table 1. Quantitative properties of right hand digitopalmar complex in patients and control subjects
Tablica 1. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na desnoj ruci

Variable	Patient group			Control group			p	Risk level
	n	x	SD	n	x	SD		
FRD 1	60	22.63	5.51	200	19.38	5.63	.000	stat. significantly differ. fr. controls
FRD 2	60	14.03	6.73	200	11.42	7.27	.013	stat. significantly differ. fr. controls
FRD 3	60	14.17	5.65	200	11.99	6.58	.021	stat. significantly differ. fr. controls
FRD 4	60	18.13	5.43	200	16.16	6.15	.026	stat. significantly differ. fr. controls
FRD 5	60	15.25	4.81	200	13.64	5.16	.032	stat. significantly differ. fr. controls
FRD 1-5	60	84.83	21.93	200	72.57	24.65	.001	stat. significantly differ. fr. controls
PRD 1	60	38.65	6.45	200	37.94	6.07	.435	
PRD 2	60	28.87	5.48	200	28.58	5.87	.740	
PRD 3	60	41.85	6.82	200	41.85	6.82	1.000	
PRD 1-3	60	109.20	13.88	200	108.47	13.39	1.000	
ATDD	60	46.15	9.98	200	47.43	8.27	.320	

Table 2. Quantitative properties of left hand digitopalmar complex in patients and control subjects
Tablica 2. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na lijevoj ruci

Variable	Patient group			Control group			p	Risk level
	n	x	SD	n	x	SD		
FRL 1	60	19.52	5.48	200	16.20	6.14	.000	stat. significantly differ. fr. controls
FRL 2	60	12.50	6.56	200	10.76	6.78	.079	
FRL 3	60	15.12	5.58	200	11.78	6.37	.000	stat. significantly differ. fr. controls
FRL 4	60	18.20	5.50	200	16.25	6.17	.028	stat. significantly differ. fr. controls
FRL 5	60	15.80	4.43	200	13.50	4.60	.001	stat. significantly differ. fr. controls
FRL 1-5	60	165.20	40.86	200	141.03	47.44	.000	stat. significantly differ. fr. controls
PRL 1	60	36.35	6.81	200	36.30	7.00	.807	
PRL 2	60	28.82	6.33	200	28.71	5.85	.906	
PRL 3	60	42.32	5.86	200	43.58	7.05	.208	
PRL 1-3	60	107.45	14.18	200	109.02	14.79	.469	
ATDL	60	45.65	9.41	200	47.86	7.70	.066	

Table 3. Quantitative properties of digitopalmar complex on both hands in patients and control subjects
Tablica 3. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na obje ruke zajedno

Variable	Patient group			Control group			p	Risk level
	n	x	SD	n	x	SD		
FRD1-5+FRL1-5	60	165.20	40.86	200	141.03	47.44	.000	stat. significantly differ. fr. controls
PRD1-3+PRL1-3	60	216.65	27.14	200	217.94	27.19	.750	
ATDD+ATDL	60	91.80	18.67	200	95.28	14.30	.126	

(FRD 2), third (FRD 3), fourth (FRD 4) and fifth (FRD 5) finger on the right hand, and all five fingers of the right hand together (FRD 1-5); first (FRL 1), third (FRL 3), fourth

(FRL 4) and fifth (FRL 5) finger of the left hand, and all five fingers of the left hand together (FRL 1-5); and all ten fingers of both hands together (FRD 1-5+FRL 1-5).

Discussion

To the best of our knowledge, no similar genetic study has been performed to date, as multiple survey of more than 1200 literature items yielded no such report. While traumatologists would argue that cases of algodystrophy are less frequently encountered since fractures have been ever more commonly managed by osteosynthesis rather than plaster immobilization, clinical experience shows it still to occur and to be highly refractory to treatment, which generally takes one to two years or even longer. It was one of the reasons stimulating us to embark upon this investigation, to hopefully contribute to the prevention and possible avoiding of this mysterious disorder.

In 1983, Albert and Ott noted genetic predisposition for algodystrophy. Algodystrophy of the hip occurred at intervals, i.e. in December 1978, March 1980 and October 1980, in three brothers born in south-west Italy and living in different parts of Switzerland for more than 10 years. HLA antigens were identical, representing a rare coincidence: A30 or A31, B8-B37, BW4-6, DR7-X and MT3-1,2 (6).

Based on the analysis performed in three families with two or more members affected with algodystrophy, Greipp and Thomas conclude in their selected abstracts from 1991 that there must be a genetic susceptibility to disorder, unfortunately, providing no additional data (12).

Having employed an appropriate initial approach, Mailis and Wade recorded an increased frequency of A3, B7 and DR2(15) antigens in 15 female Caucasians with the place of birth determined in the probands and their parents, as compared to a homogeneous control group. Five of the six patients with DR2(15) antigen were highly resistant to therapy. Tabular presentation revealed that DQ1 antigen was found in three, and DQW1 antigen (which is almost identical to DQ1) in another nine of the 15 study patients, however, this finding is not discussed in the paper at all (7).

Conclusion

In conclusion, dermatoglyphic analysis as a genetic method could prove useful on assessing the relative risk for the occurrence of post-traumatic algodystrophy. Upon obtaining dermatoglyphic imprints, the potential risk groups could be identified and proper measures taken

In 1999, Kemler et al, recorded an increased frequency of DQ1 antigen in 36 (69%) of 52 patients as compared with control subjects (n=142, 42%). DQ3 and Cw7 were positive in 30 patients (8). An interesting discussion about the role and value of these findings appeared in two commentaries in 2000 (13,14).

As no similar dermatoglyphic study in algodystrophy has been reported to date, there is no data to compare the present results with, however, an account can be given of the diseases related to or even associated with this disorder. For example, post-traumatic algodystrophy was observed to precede the occurrence of psoriasis and psoriatic arthritis (15), which is by no means a rare phenomenon because both psoriasis and psoriatic arthritis are precipitated by trauma.

A study of psoriasis (140 patients, 70 male and female each) also revealed an elevated number of epidermal ridges on the finger of male patient, i.e. on the first, second, third and fifth finger of the right hand, and their sum; on the first, second and third finger of the left hand, and their sum; and in overall sum of all ten fingers (16). An increased number of epidermal ridges on the third finger of both hands was recorded in ankylosing spondylitis (17); on the first and fifth finger of both hands in rheumatoid arthritis (18); on the first and third finger of both hands, and on the fifth finger of the left hand in Reiter disease (19); and on the first three fingers of the right hand and on all five fingers of the left hand in primary hypertrophic osteoarthropathy, where concurrent algodystrophy has occasionally been reported (20).

Of course, these comparisons refer exclusively to male sex because dermatoglyphics differ according to sex in control group as well, thus have to be analyzed in separate (11).

to prevent the development of this longterm and therapy refractory disorder. Additional studies in a greater number of patients may render the method useful in the differential diagnosis against the above mentioned diseases in the near future.

Literature

1. Jajić I, Jajić Z. *Algodistrofični sindrom*. Zagreb: Medicinska naklada. 2003:1-2.

2. Anonymous. *Algodystrophy - a review*. Basel: Sandoz Pharma Services, Ltd. MIA 96.002. 1995:1-8.

3. Doury PCC. Algodystrophy. *Hand Clin* 1997; 13:327-37.

4. Paice E. Reflex sympathetic dystrophy. *BMJ* 1995;310:1645-8.

5. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome (type I, RSD; type II, causalgia): controversies. *Clin J Pain* 2000;16(Suppl 2):S33-S40.

6. Albert J, Ott H. Three brothers with algodystrophy

of the hyp. *Ann Rheum Dis* 1983;42:411-24.

7. Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain* 1994;10:210-7.

8. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GAM, van Kleef M, Weber WEJ. HLA DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999;53:1350-1.

9. Kozin F. Painful shoulder and the reflex sympathetic dystrophy. In: McCarthy DJ, ed. *Arthritis and allied conditions - a textbook of rheumatology*. 11th Edition. Philadelphia, London: Lea and Febiger. 1989:1530-7.

10. Miličić J, Rudan P, Schmutzer Lj, Škrinjaric I. Dermatoglifi u antropološkim istraživanjima. In: 11. Tarbuk D, ed. *Praktikum biološke antropologije*. Vol. 13. Zagreb: RSIZ za zapošljavanje, RZ za znanstveni rad, HAD, IMI. 1989:31-6.

11. Schmutzer Lj, Rudan P, Szivovicza L. et al. Analiza kvantitativnih svojstava digitopalmarnih dermatoglifa stanovnika Zageba. *Acta Med Jug* 1977;31:409-23.

12. Greipp ME, Thomas AF. Familial occurrences of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1991;7:48.

13. van de Beck WJT, van Hilten JJ, Roep BO. HLA DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy (letter). *Neurology* 2000;55:457.

14. van de Vusse AC, Kemler AM, van den Berg-Loonen EM, Weber WEJ. HLA DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy (reply from the authors). *Neurology* 2000;55:457-8.

15. Conca W, Laubenberg J, Krause T, Blumberg H, Peter HH. Posttraumatic reflex sympathetic dystrophy anteceding inverse psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:783-5.

16. Cvjetičanin M, Kanižaj-Sutlar I. Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in psoriatic patients. Lecture held at Some News in Dermatology Symposium, Naftalan, Ivanić Grad, September 23. 1997.

17. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in men with ankylosing spondylitis. *Reumatizam* 2000;47:5-12.

18. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Dermatoglifi u muškaraca oboljelih od reumatoidnog artritisa (kvantitativna analiza). *Reumatizam* 1999;46:32-3.

19. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u muškaraca s Reiterovom bolešću. *Reumatizam* 2003;50:66-67.

20. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u bolesnika s primarnom hipertrofičnom osteoartropatijom. *Reumatizam* 2003;50:66

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava ♦ Avenija Gojka Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

³Klinički zavod za radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

⁴Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RASPODJELA HLA-DRB1 GENA U HRVATSKIH BOLESNIKA S ARTRITISOM DRB1 GENS DISTRIBUTION IN CROATIAN ARTHRITIS PATIENTS

Nadica Laktašić Žerjavić¹ ♦ Dragica Soldo Jureša²
Đurđica Babić-Naglić¹ ♦ Božidar Ćurković¹ ♦ Kristina Potočki³
Renata Žunec⁴ ♦ Goran Ivanišević¹

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) pokazuje povezanost teškog oblika bolesti s određenim HLA-DRB1 alelima. Prema teoriji zajedničkog epitopa prisutnost alela DRB1 lokusa *0401, *0404, *0405, *0408, *0101, *1001 i *1402 povezuje se s destruktivnijim oblikom bolesti, posebice ako su prisutna oba alela. Incidencija RA je 5-7 puta veća u nosioca ovih alela. Cilj rada je bio utvrditi raspodjelu HLA-DRB1 alela u skupini hrvatskih bolesnika s artritisom, i utvrditi najučestaliji podložni gen. Metodom PCR-SSP ispitivano je 90 bolesnika s nediferenci-

ranim, početnim artritisom u kojih je bio vjerojatan razvoj RA kao i bolesnici s RA u ranom i razvijenom stadiju bolesti. Kao najčešći predisponirajući alel utvrđen je DRB1 *0101 (43.33% bolesnika), potom *0401 (17.77% bolesnika) i *0404 (10% bolesnika). Pedesetosam (64.44%) bolesnika je imalo podložne gene, devet (10%) su bili homozigotni nosioci i četrdesetdevet (54,44%) heterozigotni nosioci. Bolesnici s početnim, nediferenciranim artritisom i s RA u ranom stadiju bolesti predviđeni su za daljnje praćenje.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, zajednički epitop, HLA-DRB1 aleli

Summary

Genetic association between particular HLA-DRB1 genes and severity of rheumatoid arthritis (RA) has been documented in various clinical investigations. Susceptible alleles are *0401, *0404, *0405, *0408, *0101, *1001, *1402. According to the Shared epitope hypothesis presence of these alleles were considered as poor prognostic sign. The aim was to investigate HLA-DRB1 distribution in Croatian arthritis patients. Group of 90 patients with non-specific joint arthritis, non-erosive RA

and erosive RA were typed for DRB1 alleles by PCR-SSP method. Susceptible alleles were identified in 58 (64.44 %) patients. The most frequent genes were DRB1 *0101 (43.33 %), *0401 (17.77 %), *0404 (10 %). 9 out of 58 DRB1* positive patients had 2 susceptible alleles, and the rest (49 patients) had only one susceptible allele. The patients with non-specific joint arthritis and non-erosive RA will be closely followed for more destructive disease course in DRB1* positive patients.

Key words

rheumatoid arthritis, shared epitope, HLA-DRB1 alleles

mr.sc. Nadica Laktašić Žerjavić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb ♦ tel.: (01) 2388171

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična bolest u kojoj na podlozi upale sinovijske ovojnice zglobova dolazi do strukturnih promjena dovodeći u konačnici do invalidnosti i povećanog mortaliteta. Mogućnost predviđanja ishoda bolesti u pojedinog pacijenta s reumatoidnim artritisom je jedan od većih problema u reumatologiji. Identifikacija pacijenata u ranoj fazi bolesti koji su pod povećanim rizikom za razvoj težeg oblika bolesti znači i lakšu odluku za primjenu agresivne, kombinirane terapije. Više kliničkih, demografskih i genetskih pokazatelja se povezuje s težim tijekom i lošijim ishodom bolesti. To su u prvom redu vrijednost laboratorijskih pokazatelja upale (sedimentacija eritrocita - SE, C reaktivni protein - CRP), pozitivnost reumatoidnog faktora (RF) i ženski spol (1).

Uloga genetskih faktora u predviđanju ishoda bolesti je kontroverzna (2,3). Reumatoidni artritis nije nasljedna bolest ali postoji čvrsta genetska povezanost teškog oblika bolesti s određenim HLA-DR alelima. Nosioци HLA-DR4 imaju češće pozitivan RF i radiografski težu bolest (4).

Najbolje istraženi genetski faktor rizika za razvoj bolesti kao i za teži oblik i lošiji ishod bolesti je HLA-DRB1 lokus (5). Molekularna osnova za tu povezanost poznata je pod nazivom zajednički epitop. Teorija zajed-

ničkog epitopa pretpostavlja da su HLA molekule klase II direktno involvirane u etiopatogenezu reumatoidnog artritisa (6). Zajednički epitop predstavlja istu sekvencu aminokiselina koja se nalazi na 70-74 mjestu u nekoliko različitih HLA-DR gena, alela DRB1 lokusa. Prisutnost HLA-DRB1* zajedničkog epitopa se definira kao pozitivitet *0401, *0404, *0405, *0408, *0101, *1001, *1402 (1). HLA-DRB1 *0401, *0404, *0405, *0408, *1402 su sve aleli koji kodiraju dio molekule DR4, i to dio b lanca koji tvori dio veznog mjesta za antigen (treću hipervarijabilnu regiju b lanca, a heliks koji je dio zida džepa koji veže peptidni antigen u DR heterodimerima i prezentira ga T stanicama), što objašnjava povezanost DR4 sa reumatoidnim artritisom. Preostali HLA DRB1 aleli *0101, *1001 koji nose istu sekvencu aminokiselina (zajednički epitop) vezani su uz molekulu DR1.

Svrha istraživanja bila je utvrditi distribuciju HLA-DRB1 alela u hrvatskih bolesnika s artritisom budući da rezultati istraživanja prikazanih u literaturi pokazuju različitu distribuciju podložnih gena u različitim populacijama bolesnika (1,7,8,9,10). Zanimalo nas je koji je podložni HLA DRB1* alel najučestaliji u hrvatskoj populaciji bolesnika s artritisom.

Ispitanici i metode rada

U ispitivanje su uključeni bolesnici sa nediferenciranim, početnim artritisom u kojih je bio vjerojatan razvoj reumatoidnog artritisa i bolesnici sa zadovoljenim kriterijima za RA (11), u ranom i razvijenom stadiju bolesti. U skupinu bolesnika s nediferenciranim artritisom raspodjeljeni su bolesnici u kojih je artritis trajao najmanje šest tjedana, i u trenutku uključivanja u ispitivanje nije zadovoljavao kriterije za dijagnozu neke od klasificiranih upalnih reumatskih bolesti ali je bila prisutna utemeljena klinička pretpostavka reumatologa za razvoj bolesti u smjeru RA i seropozitivnost. U skupinu bolesnika s reumatoidnim artritisom raspodijeljeni su pacijenti koji su u trenutku uključivanja u istraživanje zadovoljavali revidirane klasifikacijske kriterije za reumatoidni artritis Američkog reumatološkog društva iz 1987. godine (11). Svi su ispitanici bili hospitalizirani u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb u tijeku 2000.-2001. godine. Promatrane varijable su bile dob, spol, trajanje bolesti, prisutnost zajedničkog epitopa HLA-

DRB1, prisutnost erozivnih promjena na radiogramu šaka i stopala (radiološki stadij ≥ 3 po Larsenu) (12), pozitivnost reumatoidnog faktora (Waller-Rose titar), laboratorijski pokazatelj upale (SE mm/h), broj bolnih i otečenih zglobova te funkcionalni status (Health Assessment Questionary, HAQ) (13). Svim ispitanicima je na limfocitima iz periferne krvi učinjena HLA-DRB1 tipizacija metodom molekularne biologije koja se temelji na lančanoj reakciji polimeraze: Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Primers (PCR-SSP) (14,15). Prisutnost HLA-DRB1 zajedničkog epitopa je definirana kao pozitivnost DRB1 *0101, *1001, *0401, *0404, *0405, *0408, *1402. Bolesnici sa nediferenciranim, početnim artritisom, te bolesnici sa zadovoljenim kriterijima za RA u ranom stadiju bolesti predviđeni su za daljnje pažljivo kliničko praćenje kako bi se ocijenila težina bolesti i utvrdila važnost HLA-DRB1 genotipizacije u predviđanju razvoja nediferenciranog artritisa u reumatoidni artritis kao i u procjeni ishoda reumatoidnog artritisa.

Rezultati

HLA-DRB1 genotipizacija je određena u 90 bolesnika, 79 žena i 11 muškaraca, prosječne životne dobi 43 godine (median 46, raspon 16-72), kojima je zglobna bolest prosječno trajala 44 mjeseca, (median 27, raspon 2-360).

Prosječna SE je iznosila 45 mm/h (median 48, raspon 4-100), broj bolnih zglobova 11 (median 11, raspon 0-38), broj otečenih zglobova 6 (median 5, raspon 1-

34), HAQ 0.99 (median 0.8, raspon 0-3). Reumatoidni faktor je bio pozitivan u 13 (14.44%) bolesnika.

Radiološki su utvrđene erozivne promjene (Larsen ≥ 3) na šakama i/ili stopalima u 40 (44.44%) bolesnika.

Raspodjela alela HLA-DRB1 prikazana je u tablici 1. Kao najčešći predisponirajući alel (nosioc zajedničkog epitopa) utvrđen je DRB1 *0101 (43.33% bolesnika), potom *0401 (17.77% bolesnika) i *0404 (10% bolesnika),

dok su ostali predisponirajući aleli bili zastupljeni u zanemarivom broju bolesnika (tablica 1). U ukupno 58 (64,44%) bolesnika je utvrđena prisutnost podložnih HLA-DRB1 gena. Devet (10%) bolesnika su bili homozigotni nositelji podložnih gena (tablica 2), dok je u 49 (54,44%) bolesnika bio prisutan samo jedan podložni gen, odnosno navedeni bolesnici su bili heterozigotni nositelji (tablica 3).

Tablica 1. Raspodjela HLA-DRB1 alela u bolesnika s artritisom (n=90)
Table 1. The distribution of HLA-DRB1 alleles in arthritic patients (n=90)

Alel	Alel n (%)
0101*	39 (43.33)
0301	11 (12.22)
0401*	16 (17.77)
0402	5 (5.55)
0403	2 (2.22)
0404*	9 (10.0)
0405*	1 (1.11)
0407	1 (1.11)
0701	10 (11.11)
1001*	2 (2.22)
1101	2 (2.22)
1301	2 (2.22)
1302	2 (2.22)
1303	2 (2.22)
1401	1 (1.11)
1501	1 (1.11)

*aleli nosioci zajedničkog epitopa
n - broj bolesnika

*alleles with the shared epitope
n - number of patients

Tablica 2. P/P grupa (n=9)
Table 2. S/S group (n=9)

	0101*	0401*	0404*
0101*	0	5	2
1001*	2	0	0

* aleli nosioci zajedničkog epitopa
n - broj bolesnika P - nositelji podložnog alela
N - bolesnici koji nisu nositelji podložnog alela
* alleles with the shared epitope n - number of patients
S - susceptible alleles N - non-susceptible alleles

Tablica 3. P/N grupa (n=49)
Table 3. S/N group (n=49)

	0101*	0401*	0404*	0405*	1001*
0301	3	0	3	0	0
0402	2	0	0	0	0
0701	6	0	1	0	0
1401	0	0	1	0	0
1501	0	1	0	0	0
ostalo	20	9	2	1	0

* aleli nosioci zajedničkog epitopa
n - broj bolesnika P - nositelji podložnog alela
N - bolesnici koji nisu nositelji podložnog alela
* alleles with the shared epitope n - number of patients
S - susceptible alleles N - non-susceptible alleles

Rasprava

Novija istraživanja potvrđuju povezanost prisutnosti određenih alela HLA-DRB1 prema teoriji zajedničkog epitopa s radiološkom progresijom i lošijim funkcionalnim ishodom bolesti, tj. njihovo prisustvo se povezuje s destruktivnijim oblikom bolesti, posebice ako su prisutna oba alela (1,5,16,17,18,19,20,21). Lošija prognoza homozigota ukazuje na recesivna svojstva predisponirajućih alela u odnosu na nepodložne alele (17,18). Prisutnost predisponirajućeg alela u seronegativnih (RF negativnih) bolesnika s RA je značajnija, budući da je seropozitivnost sama po sebi dobar i snažniji prognostički faktor težeg tijeka i lošijeg ishoda bolesti (1,19). HLA DRB1 lokus posebno modificira tijek bolesti u ranoj fazi reumatoidnog artritisa u homozigota dok ima limitirajući utjecaj na terapijski ishod klinički teških oblika ranog RA (20).

Osnovne vrijednosti određivanja HLA DRB1 jesu predikcija prognoze bolesti posebno u ranom RA, te time otkrivanje rizičnih bolesnika u ranijoj fazi bolesti, što doprinosi terapijskoj odluci (22). Prednost pred ostalim prediktorima loše prognoze je da se DRB1 tipizacija ne mijenja tijekom života.

Iako je incidencija RA 5-7 puta veća u nositelja ovih alela (22), oko 25% pacijenata s RA nije nositelj HLA-DRB1 zajedničkog epitopa (23). Stoga treba naglasiti da HLA-DRB1* tipizacija nije dijagnostički kriterij za RA, odnosno na osnovu nje se bolest ne može potvrditi niti isključiti.

Rezultati istraživanja prikazanih u literaturi pokazuju različitu distribuciju podložnih gena u različitim popula-

cijama bolesnika. Tako rezultati dosadašnjih istraživanja na populaciji pacijenata bijele rase s RA uključujući Eskime, te pacijente iz sjeverne Europe i Engleske pokazuju najčvršću povezanost alela DRB1*0401 i *0404 s RA i težim ishodom bolesti (1,7). U populaciji sjevernoameričkih Indijanaca najučestaliji predisponirajući alel je *1402 (8). U mediteranskim zemljama najčešći predisponirajući aleli jesu *0101 i *1001. Ispitivanja provedena na populaciji pacijenata iz južne Francuske i Španjolske, koje zemljopisno pripadaju području Mediterana, utvrdila su DRB1*0101 u južnoj Francuskoj i *0405 u Španjolskoj kao najučestaliji predisponirajući alel (9,10).

Ovim istraživanjem utvrđena najveća učestalost predisponirajućeg alela *0101 u hrvatskih bolesnika s artritisom ukazuje da se Hrvatska ubraja u krug mediteranskih zemalja, genetski i zemljopisno.

Osim u ranom reumatoidnom artritisu HLA DRB1 tipizacija kao prediktor loše prognoze može pridonijeti terapijskoj odluci i kod nediferenciranog početnog artritisa kada još nisu zadovoljeni kriteriji za dijagnozu RA, jer je i u tih pacijenata potrebno donijeti terapijsku odluku. Nediferencirani artritis čini oko 50% svih početnih upalnih artritisa. Tri činioca s najvećom prediktivnom vrijednosti razvoja nediferenciranog artritisa u kasnijem tijeku bolesti u RA sa zadovoljenim dijagnostičkim kriterijima jesu utemeljena klinička pretpostavka reumatologa, seropozitivnost (pozitivan RF) i prisutnost predisponirajućeg alela DRB1*0404 i *0401 (24,25). Prisutnost predisponirajućih HLA DRB1 alela, ako se shvati kao

loš prognostički znak, može u pacijenata sa seronegativnim nediferenciranim artritismom u kojih postoji klinička pretpostavka daljnjeg razvoja artritisa u RA opravdati ranu primjenu agresivnije diferentne terapije. Rezultati

ovog istraživanja ukazuju da bi prisutnost alela *0101 uz *0401 i *0404 kao i nazočnost RF trebala imati najveću prediktivnu vrijednost daljnjeg razvoja nediferenciranog artritisa za hrvatske bolesnike u reumatoidni artritis.

Zaključak

Najučestaliji predisponirajući HLA-DRB1* alel u populaciji Hrvatskih bolesnika s artritismom je *0101. Nešto više od 64% bolesnika s artritismom je nositelj barem jednog predisponirajućeg DRB1* alela, što ukazuje na njihovu važnost u etiopatogenezi RA. Daljnje pomno praćenje ovih bolesnika pokazat će eventualno teži tijek bolesti kao i pre-

diktivnu vrijednost nazočnosti predisponirajućeg alela u razvoju nediferenciranog početnog artritisa u diferencirani RA. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da bi uz seropozitivnost prisutnost alela *0101, *0401 i *0404 trebala imati najveću prediktivnu vrijednost razvoja nediferenciranog artritisa u reumatoidni artritis u populaciji hrvatskih bolesnika.

Literatura

1. Mathey DL, Hassell AB, Dawes PT. et al. Independent Association of Rheumatoid factor and the HLA-DRB1 Shared Epitope With Radiographic Outcome in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1529-1533.

2. Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1988;10:197-200.

3. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol* 2005;72:10S-3S.

4. McMahon MJ, Hillarby MC, Calrkson RWE, Hollis S, Grennan DM. Major histocompatibility complex variants and articular disease severity in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;32:899-902.

5. Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, Lum RF, Criswell LA. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3476-3484.

6. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The Shared Epitope Hypothesis; An Approach to Understanding The Molecular Genetics of Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-1213.

7. Toussirot E, Benoit A, Tiberghien P, Chabod J, Cedoz JP, Wendling D. HLA-DRB1 alleles and Shared Amino Acid Sequences in Disease Susceptibility and Severity in Patients from Eastern France with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1446-1451.

8. Castro F, Acevedo E, Ciusani E, Angulo JA, Wollheim FA, Sandberg-Wollheim M. Tumour necrosis factor microsatellites and HLA-DRB1*, HLA-DQA1*, and HLA-DQB1* alleles in Peruvian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:791-795.

9. Benazet JF, Reviron D, Mercier P, Roux H, Roudier J. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in Southern France. Absence of extraarticular disease despite expression of shared epitope. *J Rheumatol* 1995;22:607-610.

10. Yelamos J, Garcia-Lozano JR, Moreno I, et al. Association of HLA-DR4-Dw15 (DRB1*0405) and

DR10 with rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Arthritis Rheum* 1993;36:811-814.

11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. et al. The American Rheumatism Association 1987. Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.

12. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol* 1977;18:481-491.

13. Pincus T, Summey JA, Soracy SA, Hummon NP, Wallsoton KA. Assessment of Patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983;26:1346-1353.

14. Erlich HA, Bugawan TL. PCR technology. U: Erlich HA, ur. New York: Stockton Press. 1988:193-98.

15. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: An alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992;39:225-235.

16. Toda Y, Minamikawa Y, Akagi S. et al. Rheumatoid-susceptible alleles of HLA-DRB1 are genetically recessive to non-susceptible alleles in the progression of bone destruction in the wrists and fingers of patients with RA. *Ann Rheum Dis* 1994;53:597-592.

17. Tanaka N, Masuko T, Ishii S. A Retrospective Study Using Nail Clippings of Rheumatoid Susceptible Alleles of HLA-DRB1 as a Prognostic Factor in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:767-772.

18. Deighton CM, Cavanagh G, Rigby AS, Lloyd HL, Walker DJ. Both inherited HLA-haplotypes are important in the predisposition to the rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:893-898.

19. Rau R, Herborn G, Zueger S, Fenner H. The Effect of HLA-DRB1 Genes, Rheumatoid Factor, and Treatment on Radiographic Disease Progression in Rheumatoid Arthritis Over 6 Years. *J Rheumatol* 2000;27:2566-2575.

20. Seidl C, Koch U, Buhleier T. et al. Association of (Q)R/KRAA Positive HLA-DRB1 Alleles with Disease Progression in Early Active and Severe Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:773-776.
21. Huang J, Stewart N, Crabbe J. et al. A 1-year follow up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatol* 2000;39:407-416.
22. O'Dell J, Nepom BS, Haire C. et al. HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 1998;57:209-213.
23. Mu H, Chen JJ, Jiang Y, King MC, Thomson G, Criswell LA. Tumor Necrosis Factor a Microsatellite Polymorphism is Associated with Rheumatoid Arthritis Severity through an Interaction with the HLA-DRB1 Shared Epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42:438-442.
24. Morel J, Leqouffe MC, Bozonat MC. et al. Outcomes in patients with incipient undifferentiated arthritis. *Joint Bone Spine* 2000;67:49-53.
25. Emery P, Salmon M, Bradley H, Wordsworth P, Tunn E, Bacon PA, Waring R. Genetically determined factors as predictors of radiological change in patients with early symmetrical arthritis. *BMJ* 1992;305:1387-1389.

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i i rehabilitaciju
 Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti Rebro
 KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

QUO VADETIS KOKSIBI?

QUO VADETIS COXIBES?

Simeon Grazio¹ ♦ Branimir Anić²

Sažetak

Nakon povlačenja rofekoksiba sa svjetskog tržišta traje rasprava je li smanjenje štetnog utjecaja selektivnih inhibitora COX-2 na probavni trakt u odnosu na neselektivne nesteroidne antireumatike povezano s povišenjem rizika

za kardiovaskularne incidente. U ovom radu izloženi su relevantni podaci glede mehanizama, učinaka i nuspojava selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2. Raspravlja se o mogućem učinku cijele skupine lijekova i predlažu se alternative.

Ključne riječi

selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2, nesteroidni antireumatici, kardiovaskularni učinak

Summary

After the withdrawal of rofecoxib from worldwide market, there is ongoing debate whether gastrointestinal safety of COX-2 inhibition compared to non-selective NSAID-s may come at the cost of increased cardio-

vascular events. In this paper the relevant data regarding mechanisms, effects and side effects of selected COX-2 inhibitors are presented. Possible class effect is discussed and proposed alternative therapies.

Key words

selective cyclooxygenase-2 inhibitors, non-steroidal antiinflammatory drugs, cardiovascular effect

Uvod

Tridesetog rujna 2004. objavljeno je da proizvođač sa svjetskog tržišta dobrovoljno povlači selektivni inhibitor ciklokoksigenaze-2 (COX-2), rofekoksib. Odluka je donešena na osnovi rezultata APPROV-e studije (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), koja je prekinuta krajem rujna iste godine, a koja je ukazala na nepovoljnu dugoročnu kardiovaskularnu podnošljivost navedenog lijeka (1). APPROV-e je bila multicentrična studija s 2586 uključenih ispitanika, randomiziranih u dvije grupe (rofekoksib 25 mg dnevno ili placebo), koja je osmišljena u cilju ocjene učinkovitosti rofekoksiba na prevenciju rekurencije kolorektalnih polipa u osoba s anamnezom kolorektalnoga adenoma. Ekskluzijski kriteriji su, između ostaloga, bili nekontrolirana hipertenzija (>165/95 mm Hg) i kronično zatajenje srca, ali su u istraživanje bili uključeni ispitanici s visokim kardiovaskularnim rizikom

(npr. preboljeli infarkt miokarda), a bila je i dozvoljena uporaba malih doza acetilsalicilne kiseline (ASK) (u do 20% ispitivane populacije). Rezultati su 18 mjeseci pokazali 46 potvrđenih trombotičkih incidenata u 3059 bolesnik-godina za rofekoksib (1,50 događaja u 100 bolesnik-godina) i 25 trombotičkih incidenata u 3327 bolesnik-godina za placebo (0,78 događaja u 100 bolesnik-godina), što je izračunato kao povećanje relativnog rizika za rofekoksib od 1,92 (interval pouzdanosti 1,19-3,11; p=0,008). Daljnja analiza pokazala je dvostruko veći rizik za rofekoksib u odnosu na placebo bez obzira jesu li bolesnici klasificirani kao visoko- ili nisko-rizični glede kardiovaskularne bolesti, što je rezultiralo odlukom o prekidu studije. Podatci se prvenstveno odnose na povećanje broja ispitanika s infarktom miokarda i ishemijske cerebrovaskularne incidente u grupi koja je uzimala rofekoksib,

doc.dr.sc. Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
 tel.: (01) 3787248 ♦ e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

dok je ukupna i kardiovaskularna smrtnost između dviju grupa bila slična. Ipak, takvo tumačenje rezultata je doživjelo kritike, prvenstveno zbog iznenađujućeg sniženja Kaplan-Meierove krivulje vaskularnih incidenata u kontrolnoj grupi nakon 18 mjeseci, a što je i uzrokovalo statistički značajnu razliku prema ispitanicima koji su uzimali rofekoksib, jer za to sniženje ne postoji logično objašnjenje osim slučajnosti (2).

Nakon povlačenja rofekoksiba val straha ili u najmanju ruku nesigurnosti zapljusnuo je cijelu stručnu javnost, ali i farmaceutsku industriju. Europska je komisija zatražila od Europske medicinske agencije (skr. EMEA, engl. *European Medicines Agency*), a Američki kongres od Agencije za hranu i lijekove (skr. FDA, engl. *Food and Drugs Administration*) detaljnu analizu sigurnosti preostalih COX-2 specifičnih NSAR-a, a postavljeno je i niz drugih pitanja, kako onih stručno-medicinskih tako

i onih etičkih. Naime, mnogi smatraju da je trebalo reagirati ranije te da je u ovom slučaju profit bio ispred javnozdravstvenog interesa. U stručnoj i ostaloj literaturi se raspravlja o mogućem zakazivanju rada institucija, kao i odgovornosti istraživača koji nisu postavljali prava pitanja (3,4). Je li tome zaista tako? Mogu li se rezultati za jedan lijek automatski proširiti na cijelu podgrupu lijekova, pa i na ostale lijekove? Poteškoće u ocjeni kardiovaskularnog rizika u studijama sa selektivnim inhibitorima COX-2 su i sljedeće: općenito mali broj tih događaja, vaskularni događaji nisu bili primarni cilj istraživanja, kriteriji za kardiovaskularne događaje u svim istraživanjima nisu bili precizno utvrđeni prije početka studije, a studije nisu ni bile dizajnirane da imaju statističku snagu potrebnu da se otkriju razlike među lijekovima. Razmotrimo sve najvažnije činjenice, prvenstveno glede dva najpropisivanja selektivna inhibitora COX-2, rofekoksiba i celekoksiba.

Djelovanje selektivnih inhibitora COX-2 na gastrointestinalni sustav

Na svjetskom tržištu, danas, postoji 6 skupina nesteroidnih antireumatika (NSAR) s ukupno više od 20 različitih lijekova. Glavni učinak im je smanjenje boli i upale, prvenstveno inhibicijom ciklooksigenaze, enzima važnog u transformaciji arahidonske kiseline u prostaglandine, prostaciklin i tromboksan. Postoje dva izoenzima ciklooksigenaze: konstitutivni COX-1 i inducibilni COX-2 (5). COX-2 ima veliko značenje u nastanku nuspojava od strane probavnoga trakta. U manje od desetljeća po otkriću postojanja dviju ciklooksigenaza, na svjetskom tržištu su se pojavili NSAR koji selektivno inhibiraju djelovanje COX-2. To je najprije bio celekoksib, a ubrzo nakon njega i rofekoksib, dok danas postoji ukupno 5 NSAR te klase. Valdekoksisib i parekoksisib (pro-lijek i parenteralni oblik valdekoksisiba) su, kao i celekoksib, sulfonamidski lijekovi, rofekoksib i etorikoksib spadaju u grupu metilsulfona, dok je najnoviji lumirakoksib, lijek iz grupe arilacetične kiseline. Razlog tako brzom razvoju selektivnih inhibitora COX-2 je potreba za lijekovima koji nemaju nikakav ili bar imaju smanjeni rizik za nuspojave od strane probavnog (GI) trakta (6). Naime, primjena neselektivnih NSAR povećava rizik za razvoj ozbiljnih GI nuspojava oko 2,5-5 puta, što je više nego npr. primjena niskih doza ASK (rizik 1,5-3 puta veći) (7,8). Naravno, to ima ne samo značajne medicinske nego i ekonomske posljedice (9,10). Selektivni su inhibitori COX-2 (tzv. koksibi) u kliničkim istraživanjima pokazali jednaku učinkovitost kao i neselektivni NSAR, ali uz poboljšanje GI sigurnosti i podnošljivosti (11-13). Potonje se odnosi na smanjenje ozbiljnih GI incidenata (perforacije, opstrukcije, krvarenja), subjektivnih simptoma (npr. mučnine) kao i smanjenje potrebe za konkomitantnom gastroprotektivnom terapijom (npr. inhibitorima protonске crpke) (14). Dvije najvažnije studije čiji je glavni cilj bio utvrditi smanjenje nuspojava od strane gornjeg dijela GI trakta primjenom COX-2 selektivnih NSAR u

odnosu na one neselektivne su CLASS (*Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study*) studija za celekoksib i VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study*) studija za rofekoksib (15,16). Glede donjeg dijela probavnog trakta, nekoliko je, uglavnom epidemioloških studija ukazalo da NSAR povećavaju rizik za krvarenje, perforaciju, opstrukcije, ulceracije i simptomatsku divertikulozu (17,18,19). Laine i sur su pokazali značajno smanjenje (54%) ozbiljnih nuspojava u donjem dijelu probavnog trakta uporabom rofekoksiba u odnosu na naproksen (20), dok je novija dvostruko-slijepa endoskopska studija pokazala relativnu sigurnost primjene celekoksiba u bolesnika s artritismom i ulceroznim kolitismom (21).

Na osnovu navedenog logično je da su selektivni inhibitori COX-2 prvenstveno namijenjeni bolesnicima s povećanim rizikom za GI nuspojave - npr. onima s anamnezom ulkusa ili gastritisa.

Selektivni inhibitori COX-2 promijenili su praksu propisivanja lijekova u reumatološkim indikacijama sa sve većom proporcijom uporabe tih lijekova (u SAD-u čak 44% od svih primijenjenih NSAR), što je povezano sa značajnim porastom troškova. No, uporaba selektivnih inhibitora COX-2, a manjim dijelom i veća uporaba protektiva želučane sluznice kao i povećana pozornost prema mogućim GI nuspojavama uopće, sveukupno su doveli do značajno manje incidencije gastropatija povezanih s primjenom NSAR (22).

Razlike u rasprostranjenosti i funkciji COX-1 i COX-2 potakli su pitanja o mogućem različitom učinku COX-2 selektivnih i neselektivnih NSAR na ostale organske sustave, uključivo i kardiovaskularni (6). Područja na koje je usmjerena pozornost su mogući učinci na bubrežnu funkciju i posljedičnu retenciju tekućine, učinci na agregaciju trombocita, ravnotežu prostaciklina/trombokšana te na medijatore upale uključene u razvoj ateroskleroze (6,23-29).

Trombotički i tromboembolijski incidenti povezani s primjenom selektivnih inhibitora COX-2

Rezultati VIGOR studije, u kojoj je istraživana gastrointestinalna sigurnost rofekoksiba u supratapijskoj dozi (50 mg jedan put dnevno) u usporedbi s naproksenom u terapijskoj dozi (500 mg 2 puta dnevno), pokazala je smanjeni rizik simptomatskih, kompliciranih i svih GI incidenata za rofekoksib (16). Međutim, u toj studiji bolesnici koji su uzimali naproksen imali značajno manji rizik za ozbiljne trombotičke vaskularne incidente. Tako je relativni rizik za rofekoksib u odnosu na naproksen bio 2,37 ($P=0,002$), dok nije bilo razlike u smrtnosti zbog istih uzroka. Većina se trombotičkih događaja odnosila na infarkte miokarda (rofekoksib, 20 ili 0,5%, naproksen, 4 ili 0,1%). Bez kontrolne grupe koja je uzimala placebo moguća su objašnjenja bila protrombotički učinak rofekoksiba ili kardioprotektivni učinak naproksena (24,25, 28,30). Poteškoća u zauzimanju definitivnog stajališta bilo je nepoznavanje mogućeg kardioprotektivnog učinka neselektivnih NSAR. Naime, većina je studija pokazala nepostojanje tog učinka, uz napomenu da niti jedna studija za primarni cilj nije imala eventualno dokazivanje kardioprotektivnog djelovanja naproksena (31,32). Ipak, neke studije, mahom epidemiološke, sugerirale su tu mogućnost (33-35). Raspravljalo se o tome je li na magnitudu učinka u VIGOR studiji utjecala i činjenica da se radilo o bolesnicima s reumatoidnim artritisom (RA), koji i inače imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (36,37). Meta-analiza svih studija s rofekoksibom je pokazala da rofekoksib ne povisuje značajno rizik od kardiovaskularnih incidenata u odnosu na placebo ili naproksen (38). Vaskularni trombotički incidenti su retrospektivno analizirani u studijama rofekoksiba u bolesnika s osteoartritisom (OA) te ponovno nije nađena razlika prema neselektivnim NSAR (ibuprofen, diklofenak, nabumeton) (39). Ipak, FDA je ostao kod preporuke o češćem nastupu kardiovaskularnih događaja prilikom uzimanja rofekoksiba u odnosu na neselektivne NSAR (40). Na osnovi VIGOR studije je u bolesnika s RA (uzevši u obzir rizik za infarkt miokarda ili nuspojave od strane gornjeg dijela GI trakta) očekivana dužina života značajno išla u prilog naproksenu u odnosu na rofekoksib (41). Autori najnovije nezavisne meta-analize tvrde da se dvostruko viši rizik rofekoksiba za infarkt miokarda mogao vidjeti iz podataka dostupnih već 2000. god. (42). Naravno, uz rofekoksib, postavljeno je pitanje kardiovaskularnog rizika ostalih selektivnih inhibitora COX-2 ali i neselektivnih NSAR.

U dugotrajnoj prospektivnoj CLASS studiji, u kojoj je uspoređena GI podnošljivost celekoksiba, u iznadterapijskoj kroničnoj dozi, s neselektivnim NSAR (ibuprofen i diklofenak) u bolesnika s OA (72%) i RA (28%), celekoksib nije pokazao povećanje rizika za razvoj ozbiljnih vaskularnih incidenata (srčani i moždani udar, nestabilna angina) (15,43). Manjkavost studije je da je

broj kardiovaskularnih događaja bio temeljen samo na izvješćivanju ispitivača, za razliku od npr. VIGOR studije, gdje su kriteriji utvrđivanja tih događaja bili bolje definirani. Meta-analiza za celekoksib, također nije ukazala na povećanje rizika za vaskularne trombotičke incidente (44), a retrospektivne su studije pokazale slične rezultate. U studiji u kojoj su analizirani rezultati oko 54.000 starijih osoba (11.000 bolesnika i oko 43.500 kontrolnih ispitanika), celekoksib nije povećao rizik incidencije akutnog infarkta miokarda u usporedbi s rofekoksibom, drugim NSAR i placebom (45). Neovisno o dozi, rofekoksib je bio povezan s povišenim rizikom za akutni infarkt miokarda u odnosu na celekoksib ($RR=1,24$; 95% $CI=1,05-1,46$). Rizik je bio najviši u prvih 90 dana uzimanja lijeka, a potom se nije povećavao. Nadalje, na uzorku od preko 166.000 bolesnika Mamdani i sur. nisu našli razliku relativnog rizika za akutni infarkt miokarda između dva COX-2 selektivna NSAR (celekoksib, rofekoksib), neselektivnih NSAR i placeba (46), dok je u retrospektivnoj analizi više od 145.000 bolesnika utvrđeno da za razliku od rofekoksiba, celekoksib ne povećava rizik primitka bolesnika u bolnicu zbog kongestivnog zatajenja srca (47).

Analiza rizika za akutni infarkt miokarda i naglu srčanu smrt u gotovo 1,4 milijuna ispitanika *Kaiser Permanente of California*, pokazala je da je multivarijantni usuglašeni relativni rizik za rofekoksib značajno viši nego za celekoksib, ali i to da uporaba naproksena ne predstavlja zaštitu za ozbiljnu bolest srca (48). Osnovni podatci glede rizika pojedinih NSAR iz te studije su prikazani u tablici.

Tablica. Relativni rizik za akutne srčane događaje (akutni infarkt miokarda ili nagla srčana smrt) (48)
Table. Relative risk for acute cardiac events (acute myocardial infarction or sudden cardiac death) (48)

Lijek	Relativni rizik (95% interval pouzdanosti)
Celekoksib	0,86 (0,69-1,07)
Rofekoksib < 25 mg/dan	1,29 (0,93-1,79)
Rofekoksib > 25 mg/dan	3,15 (1,14-8,75)
Ibuprofen	1,09 (0,99-1,21)
Naproksen	1,18 (1,04-1,35)
Ostali NSAR	1,16 (1,04-1,30)

Iz navedenih podataka razvidno je da je rofekoksib u dozi višoj od 25 mg/dan povezan s oko 3 puta većim rizikom za akutni infarkt miokarda ili naglu srčanu smrt, dok nije nađen povišen rizik za celekoksib. Ipak, za napomenuti je da je vrlo mali broj bolesnika uzimao visoku dozu rofekoksiba, što rezultira širokim intervalom pouzdanosti. Povišeni rizik za naproksen i ostale standardne NSAR dovodi u sumnju ranije stavove o njihovom protektivnom učinku sličnome ASK (kroz tranzitorni učinak

na aktivnost COX-1). Stoga se čini da bilo koji lijek koji inhibira aktivnost COX-2 može u određenih bolesnika povećati rizik za tromboemboličke incidente, bez obzira na njegov utjecaj na COX-1.

Solomon i sur. su u prospektivnoj APC studiji prevencije kolorektalnih karcinoma (*Adenoma Prevention Celecoxib*) našli da je relativni rizik za skupni ishod kardiovaskularne smrti zbog kardiovaskularnih razloga statistički značajno viši u odnosu na placebo, što je ukazalo na mogući nepovoljan kardiovaskularni učinak svih selektivnih inhibitora COX-2 (49). Zbog toga je Nacionalni institut za rak (*National Cancer Institute*) u SAD-u 17. prosinca 2004. prekinuo provođenje te studije.

U prvoj epidemiološkoj studiji koja je osmišljena za određivanje rizika nefatalnog infarkta miokarda pri uporabi koksiba ukupno je bilo analizirano 1.718 bolesnika s prvim napadom nefatalnog akutnog infarkta miokarda i 68.000 kontrolnih ispitanika, koji su randomizirano selekcionirani s istoga područja (50). Relativni je rizik za nefatalni infarkt miokarda u usporedbi na osobe koje nisu uzimale lijekove, za celekoksib bio 0,43, a za rofekoksib 1,16, dok je uporaba rofekoksiba u usporedbi s celekoksibom bila povezana s povišenim rizikom za infarkt miokarda (RR=2,72). Uporaba neselektivnih NSAR je također bila povezana s višim relativnim rizikom nego za celekoksib; rofekoksib prema naproksenu (RR=3,39), a celekoksib prema naproksenu ili diklofenaku (RR=0,77). Međutim, mora se napomenuti da je samo 50% bolesnika ispunilo upitnik, a kako se radi o retrospektivnom istraživanju postoji opasnost od pogreške u prisjećanju bolesnika (50).

Na GI i kardiovaskularnu sigurnost selektivnih inhibitora COX-2 i neselektivnih NSAR može utjecati istodobna primjena ASK. ASK i NSAR koji inhibiraju COX-1, smanjuju produkciju tromboksana i agregaciju trombocita s posljedičnim stvaranjem okluzivnih tromba (25,51). ASK uzrokuje ireverzibilnu inhibiciju trombocitnog COX-1 i u malim dozama (52). Neselektivni NSAR su, međutim, reverzibilni inhibitori COX-1, čiji učinak ovisi o snazi njihovog inhibicijskog učinka na COX-1 i

o koncentraciji u plazmi (24). Učinak NSAR na endotel je manje jasan. COX-1 se smatra izoenzimom važnim za sistemsku, predmnijevano endotelnu sintezu prostaciklina (53). Relativno smanjenje sinteze antiagregacijskog prostaglandina (PGI₂) u odsutnosti inhibicije tromboksana je smatrano kao potencijalno povećanje opasnosti od tromboze (25,28). Međutim, tijekom razvojnog projekta za rofekoksib nađeno je da selektivni inhibitori COX-2 smanjuju urinarnu ekskreciju glavnih metabolita prostaciklina (26). Klinički učinak promjene interakcije trombocita i endotela posredovani cikloksigenazom dalje se kompliciraju činjenicom da endotel producira druge značajne antitrombotične faktore kao što je dušični oksid (6).

Uporaba ASK u CLASS studiji sugerira da se povoljni GI učinci COX-2 selektivnih NSAR mogu smanjiti uporabom ASK (15). S druge strane nije nađena razlika u kardiovaskularnim incidentima između celekoksiba i neselektivnih NSAR, bez obzira na uporabu ASK. Novija su istraživanja pokazala da čak 50% bolesnika koji dugo trajno uzimaju COX-2 selektivne inhibitore uzima ASK i to velika većina zbog kardioprotekcije (54). To je značajno više nego u CLASS studiji (21%), a što je, inače, bilo glavno objašnjenje zašto celekoksib, u usporedbi s neselektivnim NSAR, nakon 12 mjeseci, nije pokazao značajan protektivni učinak na probavni trakt (55). Animalni su modeli također pokazali da, iako sam nema protrombotički učinak, celekoksib može smanjiti antiagregacijski učinak ASK (56). Zbog svega navedenoga, do sada nije utvrđen optimalni režim za bolesnike kojima se preporučuje uzimati COX-2 selektivni NSAR i ASK, već su za konačnu su ocjenu potrebne veće prospektivne studije.

Glede mogućeg učinka na zgrušavanje, što je povezano i s rizikom krvarenja iz GI trakta, koksibi su u početku bili najavljeni kao lijekovi koji bitno ne utječu na koagulaciju, pa se mogu primjenjivati skupa s oralnim antikoagulantima. Međutim, novija su istraživanja pokazala da oni, kao i neselektivni NSAR u osoba koji uzimaju varfarin povećavaju rizik za krvarenje iz GI trakta, pa je u tom smislu potreban poseban oprez (57).

Hemodinamski učinci selektivnih inhibitora COX-2

Pogoršanje arterijske hipertenzije i retencija vode svojstvena je svim NSAR. Povišeni sistolički tlak je neovisan čimbenik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (58). Zbog učinaka na funkciju bubrega i retenciju tekućine, kardiovaskularne se učinke selektivnih inhibitora COX-2 pokušalo dovesti u vezu s tim pojavama.

Glede usporedbe dva najpropisivanja COX-2 inhibitora, celekoksib je pokazao značajno manje povišenje sistoličkoga tlaka i incidencije edema u odnosu na rofekoksib, dok učinak na dijastolički tlak nije bio statistički značajan (59). Jedno od objašnjenja rezultata istraživanja bilo je da celekoksib ima značajno kraće poluvrijeme

razgradnje u organizmu nego rofekoksib, pa je to moglo utjecati na rezultate mjerenih parametara (primarno krvnog tlaka) (60,61).

U recentnoj studiji Solomona i sur. nađeno je da rofekoksib značajno povećava rizik za novonastalu arterijsku hipertenziju u odnosu na celekoksib (62). U metaanalizi 19 studija nađeno je da selektivni inhibitori COX-2 više povećavaju vrijednost krvnog tlaka u odnosu na neselektivne NSAR i placebo, dok je sama pojava hipertenzije bila nesignifiktano veća u selektivnih inhibitora COX-2 u odnosu na neselektivne NSAR, kao i rofekoksiba u odnosu na celekoksib (63).

Da bi prevladali kritike o različitoj farmakodinamici, Sowers i sur. su, kontinuiranim praćenjem kroz 3 dana tjedno (6 i 12 tjedana) našli veće opterećenje lijeve

klijetke, povezano s hipertenzijom i edemima u bolesnika koji su uzimali rofekoksib u odnosu na celekoksib ili naproksen. (64).

Učinak selektivnih inhibitora COX-2 na aterogenezu

Učinak COX-2 na aterogenezu povezan je s, prije raspravljanim, mehanizmima trombogeneze, ali je i posebno proučavan u svjetlu spoznaje da ateroskleroza nije samo bolest uzrokovana nakupljanjem lipida, već uključuje upalnu reakciju i staničnu proliferaciju (27,65). Rezultati na animalnim modelima su bili kontradiktorni, a oni na ljudima vrlo ograničeni (66-69). Ipak, u proučavanju pojedinih selektivnih inhibitora COX-2 nađene su određene specifičnosti koje se pripisuju prvenstveno njihovoj različitoj kemijskoj strukturi. Chenevard i sur. su, u 14 bolesnika s angiografski potvrđenom teškom koronarnom bolešću, našli da celekoksib pospješuje vazodila-

taciju ovisnu o endotelu i smanjuje kroničnu upalu i oksidativni stres (70). Za razliku od rofekoksiba i diklofenaka, celekoksib je u eksperimentalnim životinjama pokazao poboljšanje disfunkcije endotela i smanjenje oksidativnoga stresa u solju-induciranoj hipertenziji, kao dobrom surogat-modelu za kardiovaskularnu bolest (71). Ista je skupina autora usporedila 2 različita koksiba (rofekoksib i celekoksib), standardni NSAR i placebo u štakorima soja Dahl osjetljivima i neosjetljivima na sol te pokazala da različiti koksibi različito djeluju na bubrenu morfologiju i funkciju u hipertenziji induciranoj

Ostali selektivni inhibitori COX-2

Iako nisu u nas registriran, rezultati za ostale selektivne inhibitore COX-2 također su važni za dobivanje cjelokupne slike o kardiovaskularnom riziku.

Etorikoksib je selektivni inhibitor COX-2 registriran u većini zemalja Europske unije. To je, za sada, jedini lijek koji je pokazao bolji učinak od neselektivnih NSAR. U 52-tjednoj randomiziranoj, kontroliranoj studiji u bolesnika s ankirozantnim spondilitisom, etorikoksib (90 i 120 mg dnevno) je pokazao statistički značajan bolji učinak od placeba i naproksena (1000 mg dnevno) (73). Preliminarni rezultati EDGE studije, koja je osmišljena u cilju utvrđivanja GI podnošljivosti u 7.111 bolesnika s OA, pokazuju bolju podnošljivost etorikoksiba (90mg/dan) u odnosu na diklofenak (150mg/dan). Trend je zadržan i kod subanalize u bolesnika koji su koristili gastroprotektive i niske doze ASK, dok procjena kardiovaskularnog rizika govori da je on veći za etorikoksib nego za ibuprofen, ali je sličan onome za diklofenak.

Za valdekoksib i njegov pro-lijek parekoksib za sada postoje samo kratkotrajne prospektivne studije. U jednoj od studija, u kojoj je, u bolesnika nakon operacije aortokoronarnog premoštenja, utvrđeno postoperativno smanjenje uporabe morfina primjenom parekoksiba i valdekoksiba, nađen je i povećan rizik za nuspojave, a napose infekcije sternalne rane (74). Također je nađen povećani, iako statistički neznačajan, rizik za infarkt miokarda u parekoksib/valdekoksib grupi, dok je statistički bio značajno povišen rizik za pojavu tahikardije u odnosu na placebo-grupu. Analizom 10 randomiziranih istraživanja, trajanja od 6 do 52 tjedna, u oko 8.000 bolesnika s OA ili RA koji su uzimali valdekoksib, White i sur. nisu našli razliku glede rizika za kardiovaskularne trombotičke incidente između valdekoksiba (10-80 mg/dan), neselektivnih NSAR (diklofenak 75 mg 2 puta dnevno, ibuprofen 800 mg 3 puta dnevno ili naproksen 500 mg 2

puta dnevno) i placebo (75). Kombinacijom objavljenih s još neobjavljenim rezultatima studije o bolesnicima s aortokoronarnim premoštenjem značajno se povećava rizik vaskularnih incidenata, napose moždanog udara (76). Upitno je, međutim, mogu li se uspoređivati tako heterogene grupe.

Lumirakoksib je zadnje razvijeni koksib, koji ima veću COX-2 selektivnost i kraće poluvrijeme života (3-6 sati) u odnosu na ostale koksibe. U do sada najvećoj prospektivnoj studiji s NSAR, uopće, TARGET studiji (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*), provedenoj na uzorku više od 18.000 bolesnika s osteoartritisom, lumirakoksib je pokazao manje ozbiljnih GI nuspojava nego naproksen i ibuprofen (samo u grupi koja nije uzimala ASK!), ali je postojala statistički neznačajna povećana incidencija vaskularnih incidenata u ispitanika koji nisu uzimali ASK (0,26 prema 0,18 na 100 bolesnik-godina) (77,78). U popratnom uredničkom komentaru postavljena je sumnja u rezultat, jer su isključeni bolesnici s koronarnom bolešću, bolesnici koji su uzimali niske doze ASK su bili oni s povišenim rizikom za kardiovaskularne događaji, a ukazano je i na mogući problem toksičnosti za jetru (79). U 13-tjednoj randomiziranoj, dvostruko-slijepoj studiji na 1.551 bolesnika s OA koljena Sheldon i sur. su pokazali da lumirakoksib i celekoksib imaju sličnu učinkovitost, a oba imaju sličnu podnošljivost kao placebo (80).

U skupini lijekova koji se ne ubrajaju u selektivne inhibitore COX-2, ali su pretežiti inhibitori tog enzima najinteresantniji je meloksikam. Singh i sur. su objavili analizu rezultata na 24.196 bolesnika koji su uzimali meloksikam i zaključili da taj lijek imala povoljan GI i tromboembolijski sigurnostni profil. Nedostatak je analize mali broj bolesnika praćenih duže od 60 dana (81). Altman i sur. su proučavali učinak meloksikama s hepa-

rinom i ASK u bolesnika s akutnim koronarnim incidentnom bez elevacije ST spojnice te nisu našli značajne nuspojave (82). Layton i sur. su objavili rezultate o relativnom povišenju rizika za cerebrovaskularne incidente u bolesnika koji su uzimali celekoksib u odnosu na one koji su uzimali meloksikam, dok nije bilo razlike u stopi

kardiovaskularnih tromboemboličkih događaja ili periferne venske tromboze. Incidencija sve tri vrste incidenata u analizirane dvije kohorte bolesnika, bila je vrlo mala (<0,5%) (83). Ipak, potrebne su veće longitudinalne studije da bi se definitivno utvrdio rizik vaskularnih incidenata u bolesnika koji uzimaju meloksikam.

Opcije za liječenje bolesnika koji trebaju NSAR

U svijetlu navedenih činjenica, što bi liječnici trebali preporučiti bolesnicima?

Dvije su skupine uglednih autora 2004. god. objavile smjernice za izbor lijekova u bolesnika koji trebaju kontinuirano uzimati NSAR (84,85). Dubois i sur. su u obzir uzeli neke najvažnije faktore rizika za nuspojave NSAR na gornjem dijelu GI trakta (prethodne nuspojave iste lokalizacije, dob i istovremena primjena ASK), ali ne i kardiovaskularni rizik za koji su pretpostavili da u terapijskim dozama inhibitora COX-2 ne predstavlja veći problem (84). Budući da prema njihovom mišljenju nisu sigurno utvrđeni, u obzir nisu uzeti mogući rizici NSAR za donji dio GI trakta, iako specifični inhibitori COX-2 smanjuju rizik za nuspojave u tom dijelu za oko 50% (20). Slične su smjernice dali Chan i Graham, koji su, međutim, u obzir uzeli nešto više faktora rizika (npr. uporaba steroida, infekcija *H. pylori*) (85). Obje su grupe u smjernicama uključile primjenu selektivnih inhibitora COX-2. U približno isto vrijeme neki su autori predlagali da se koksibi ne smiju propisivati bolesnicima s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti već su u njih dali prednost neselektivnim NSAR u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe te niskim dozama ASK (86).

U nedavnom uvodniku Finckh i Aronson su dali pregled sadašnjih opcija za ne-salicilatne NSAR (87). Autori ne preporučuju primjenu lijekova za koje postoje dokazi (rofekoksib) ili opravdana sumnja (valdekoksisb) da povećavaju rizik za kardiovaskularne nuspojave u bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti i prosječnim faktorima rizika za gastrointestinalne nuspojave (87). Tome u prilog ide i odluka o povlačenju s tržišta valdekoksisba koja je nastupila 7. travnja 2005., a koja je objašnjena nedostatkom odgovarajućih podataka za dugotrajnu kardiovaskularnu sigurnost lijeka, povećanom riziku za kardiovaskularne događaje u kratkotrajnoj studiji bolesnika s aortokoronarnim premoštenjem, izvješćima o ozbiljnim kožnim nuspojavama (uključivo i smrtni ishod) te nedostatnim dokazima o njegovoj superiornosti u odnosu na druge NSAR (88).

Povlačenje rofekoksiba, valdekoksisba (a eventualno i drugih selektivnih inhibitora COX-2) ostavlja terapijsku prazninu. Jer iako se COX-2 selektivni NSAR u pravilu ne propisuju bolesnicima s prosječnim rizikom za GI nuspojave, postoji značajan broj bolesnika s povećanim rizikom u kojih bi ti lijekovi bili indicirani.

Glede alternative u obzir prvenstveno dolazi primjena čistih analgetika. Iako paracetamol ima dobar analgetski učinak (napose u bolesnika s osteoartritisom), nedavne studije pokazuju da bolesnici s reumatskim bolestima ipak preferiraju NSAR (89). Premda imaju svoje mjesto u liječenju reumatskih bolesti, paracetamol te jači analgetici (npr. tramadol, fentanil) nemaju protuupalni učinak, a upala je vrlo česti pratitelj mnogih bolesti iz te skupine.

Jedna od terapijskih mogućnosti za bolesnike koji imaju povišeni rizik za GI nuspojave je kombinirana primjena NSAR i antiulkusnih lijekova. Taj pristup u kliničkoj praksi nije toliko zaživio, iako je nekoliko istraživanja pokazalo smanjenje rizika od oko 75-85% za krvareće ulkuse u visokorizičnih bolesnika koji uzimaju NSAR ili ASK (90,91). Usporednim je istraživanjem učinka kombinacije inhibitora protonske crpke (IPC) s neselektivnim NSAR i selektivnog inhibitora COX-2 nakon šest mjeseci praćenja, nađena incidencija recidiva krvarenja od 6,4% u prvoj, a 4,9% u drugoj grupi ispitanika (90). U OMNIUM studiji (*Omeprazol versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management*) je uspoređena djelotvornost omeprazola (20 ili 40 mg/dan) i mizoprostola (200 mikrograma 4 puta/dan) u zacijeljivanju i prevenciji ulkusa povezanih s NSAR. Stopa zacijeljivanja želučanih ulkusa je bila značajno bolja s omeprazolom 20 mg/dan (ali ne i 40mg/dan !?) u odnosu na mizoprostol. Više je bolesnika uz terapiju omeprazolom bilo u remisiji (61%) nego onih s mizoprostolom (48%), a i bilo koji od dva lijeka prema placebo-grupi (27%). Omeprazol je također imao manje nuspojave (92). ASTRONAUT studija (*Acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment*) je pokazala bolje zacijeljivanje sluzničkih lezija povezanih s primjenom NSAR, primjenom omeprazola nego, blokatora H₂ receptora, ranitidina. Tijekom razdoblja održavanja (nakon 6 mjeseci) 72% bolesnika koji su liječeni omeprazolom i 59% onih liječenih ranitidinom bilo je u remisiji (93). Graham i sur. dokazali su prevenciju ulkusa lanzoprazolom, što govori u prilog činjenici da različiti IPC imaju povoljan učinak (94). Slične su rezultate objavili Lai i sur (95). Recentni podatci ukazuju na povoljan odnos troškova prema učinkovitosti (engl. *cost-effectiveness*) tijekom istodobne primjene IPC i neselektivnih NSAR u bolesnika s visokim rizikom za gastrointestinalne ili kardiovaskularne nuspojave (96). Međutim, mora se imati na umu da IPC, iako najučinkovitiji lijekovi

u prevenciji i liječenju erozivnih promjena uzrokovanih NSAR, ne mogu u potpunosti eliminirati rizik od gastropatije uzrokovane NSAR. Sukladno tome, NSAR (COX-2 selektivni i neselektivni) su kontraindicirani u bolesnika koji imaju aktivni peptički ulkus ili krvarenje u želucu ili crijevima, bez obzira na istovremeno uzimanje IPC. Nedavno istraživanje provedeno na 287 bolesnika koji imaju pozitivnu anamnezu ulkusa povezanih s uporabom NSAR (bez *H. pylori*), pokazalo je da ni selektivni inhibitor COX-2 (celekoksib) niti kombinacija IPC i neselektivnoga NSAR ne može primjereno spriječiti recidive ulkusa (97). Jedna od mogućnosti je istodobna primjena COX-2 selektivnih NSAR i IPC. Upravo je ovakva strategija predložena u smjernicama Dubois i sur. za bolesnike koji trebaju kontinuirano uzimati NSAR (85). Međutim, ostaje upitna ekonomska isplativost liječenja tim relativno skupim lijekovima.

Perspektiva je možda i u lijekovima koji inhibiraju sve važne puteve metabolizma arahidonske kiseline. Naime, postoji opasnost da blokiranjem puta cikloksigenaze u ciklusu arahidonske kiseline do izražaja dođu negativni učinci puta preko 5-lipooksigenaze (5-LOX), što dovodi do proizvodnje leukotrijena, a koji su, pak, značajni gastrotoksični i proinflamatorni medijatori. Likofelon je lijek koji kompetitivno inhibira 5-LOX, COX-1 i COX-2, te time smanjuje proizvodnju prostaglandina i leukotrijena. Lijek, je uz učinkovitost, pokazao bolju GI podnošljivost u odnosu na neselektivne NSAR (98). Potrebna su daljnja istraživanja da bi se bolje utvrdio njegov terapijski i sigurnosni profil.

Pri odabiru NSAR, mora se u obzir uzeti činjenica da postoji značajna varijabilnost u odgovoru pojedinog bolesnika kako na neselektivne tako i na COX-2 selektivne NSAR. Procjenjuje se da oko 60% bolesnika dobro reagira na svaki od NSAR, dok je u ostalih 40% potrebno zamijeniti jedan NSAR drugim a da bi se postigao zadovoljavajući terapijski učinak (99).

Rezultati nekih istraživanja, a posebno onih koja su ciljano bila usmjereni na usporedbu COX-2 selektivnih i neselektivnih NSAR, ukazali su na mogućnost da neselektivni NSAR, također, povećavaju rizik za vaskularne incidente. Stoga se nameće pitanje postoji li povećani rizik za vaskularne incidente primjenom bilo kojeg NSAR? Dakle, istraživanja o selektivnim inhibitorima COX-2 potakla su pitanja o nuspojavama koje nikad nisu bile dovoljno ozbiljno proučavane za standardne NSAR. Osim toga, mora se imati na umu da i neki standardni

NSAR do neke mjere inhibiraju COX-2 te sa sigurnošću ne znamo kakve vaskularne rizike nosi njihova uporaba. Isto je naglašeno na internetskoj stranici Američkog reumatološkog društva (*American College of Rheumatology*), na kojoj je, objedinjujući stavove FDA, navedeno da su podatci o kardiovaskularnom riziku tradicionalnih NSAR "nepotpuni, ali zabrinjavajući" (100). Stoga najnovije preporuke FDA za sve NSAR uključuju stavljanje upozorenja o kardiovaskularnom i gastrointestinalnom riziku, kontraindikaciju primjene za bolesnike koji su nedavno bili podvrgnuti aortokoronarnom premoštenju, a ovisno o ciljevima za pojedinog bolesnika, potiče se primjena najniže učinkovite doze i što kraća primjena NSAR.

Europska medicinska agencije (EMA) je na svom sastanku održanome 27.06.2005., između ostaloga, zaključila da: suspenzija za valdekoksi (Bextra) traje 1 godinu, nakon čega će dozvola biti kritički ocijenjena. Tijekom te godine proizvođač (Pfizer) ima mogućnost CHMP-u (Committee for Medical Products for Human Use) dostaviti podatke glede sigurnosti lijeka i ostale relevantne podatke, prije nego proizvodu bude dozvoljen pristup na europsko tržište. Za ostale inhibitore COX-2 (celekoksib, parekoksib, lumirakoksib, etorikoksib) odnos dobrobiti i rizika ostaje pozitivan kada se poštuju kontraindikacije i upozorenja u odgovarajućoj populaciji bolesnika. Slijedeći zahtjev Europske komisije, CHMP je započeo proučavanje kardiovaskularne sigurnosti neselektivnih NSAR (101).

Prema sadašnjim spoznajama možemo zaključiti da COX-2 selektivni NSAR imaju značajno manje GI nuspojave nego neselektivni NSAR. Zbog dokazanih, odnosno sumnjivih, neprihvatljivih, prvenstveno vaskularnih nuspojava sa tržišta su povučeni rofekoksib i valdekoksi. Razlike u selektivnosti za COX-2, strukturi, farmakokinetici i farmakodinamici pojedinih koksiba mogu biti značajne u njihovoj razlici glede kardiovaskularnih nuspojava. Stoga, u bolesnika u kojih je indicirana primjena NSAR, a koji imaju povišeni rizik za GI nuspojave, u nas, kao opcija ostaje drugi registrirani selektivni inhibitor COX-2, celekoksib, koji treba propisivati uz oprez, ali i mogućnost primjene kombinacije NSAR s IPC.

Za konačnu odluku glede učinka koksiba, ali i NSAR, kao grupe lijekova, uopće, na vaskularni sustav, potrebna su dobro osmišljena i statistički relevantna istraživanja koja će kao primarni cilj imati upravo navedene nuspojave. Do tada ih ne treba olako odbacivati jer: POROTA JOŠ ZASJEDA.

Literatura

1. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. i sur. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx APPROV trial investigations. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.

2. Mann J. Questioning the validation of the APPROVe study's official interpretation. Pristup 10 ožujka 2005. na <http://www.jointandbone.org>.

3. Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-1709.

4. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004;364:1995-1996.
5. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putte i sur. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-1073.
6. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-442.
7. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099.
8. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563-571.
9. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104:23S-29S.
10. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum* 2000;43:917-924.
11. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P. i sur. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 2000;43:978-987.
12. Saag K, van der Heijde D, Fisher C. i sur. Rofecoxib, a new cycloxygenase-2 inhibitor shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Fam Med* 2000;9:1124-34.
13. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallmark C, Lefkonith JB, Geiss GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-18.
14. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2998-3003.
15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. i sur. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study; a randomized controlled trial: Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
16. Bombardier C, Laine L, Reicin A. i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
17. Bjarnason I, Hayllar H, Macpherson AJ, Russell AS. Side effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs on small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832-1847.
18. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:990-997.
19. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Wing AL, Willet WC. Use of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective study and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Arch Fam Med* 1998;7:255-260.
20. Laine L, Connors L, Reicin A. i sur. Serious lower gastrointestinal clinical events with non-selective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
21. Sandborn W. i sur. 69th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, 1. studeni, 2004: sažetak 8.
22. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1433-1440.
23. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geiss GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther* 2000;7:159-175. (Erratum. *Am J Ther* 2000;7:341.)
24. Van Hecken A, Schwartz J, Depre M. i sur. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1-12.
25. Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclo-oxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001;110(3A Suppl):S28-32.
26. McAdam BF, Catella-Lawson FC, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272-277.
27. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
28. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
29. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;364:1287-1288.
30. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE. i sur. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001;48:339-346.

31. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF, Mortensen LS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1263-1265.
32. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-123.
33. Watson DJ, Rhodes T, Holmes RH, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-1110.
34. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-1115.
35. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-1104.
36. del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-2745.
37. McEntegart A, Capell HA, Creran A, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:640-644.
38. Konstam MA, Weir MR, Reicin A. i sur. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-2288.
39. Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Yu Q. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib vs non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumetone). *Am J Cardiol* 2002;89:204-209.
40. Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee open panel meeting 2/8/2001: review of VIGOR, cardiovascular safety review of rofecoxib. Pristup 5. svbnja 2004. na: <http://www.fda.gov>
41. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. Effects of rofecoxib and naproxen on life expectancy among patients with rheumatoid arthritis: a decision analysis. *Am J Med* 2004;116:621-629.
42. Juni P, Nartey L, Reinbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative analysis. *Lancet* 2004;364:2021-2029.
43. White WB, Faich G, Whelton A, Manroth C, Ridge NJ, Verburg KM. i sur. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;284:425-430.
44. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-418.
45. Solomon DH, Schneeweis S, Glynn RJ. i sur. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-2073.
46. Mamdani M, Rochon P, Juurlink ON. i sur. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and naproxen on short term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-486.
47. Mamdani M, Juurlink ON, Lee DS. i sur. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-1756.
48. Graham DJ, Campen D, Hui R. i sur. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-481.
49. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA. i sur. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
50. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M. i sur. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:157-164.
51. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
52. Awtry EH, Loscalzo J. Cardiovascular drugs: aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218.
53. FitzGerald GA, Austin S, Egan K, Cheng Y, Pratico D. Cyclo-oxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med* 2000;32(1 Suppl):21-26.
54. Cox ER, Frisse M, Behm A, Fairman KA. *Arch Intern Med* 2004;164:1243-1246.
55. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-months vs. 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398.
56. Hennen JK, Huang J, Barrett TD. i sur. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:820-825.
57. Battistella M, Mamdani MM, Juurlink DN, Rebeck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;24:189-192.
58. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigation. *Lancet* 1997;350:757-764.

59. Whelton A, Fort JG, Puma JA. i sur. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients; SUCCESS VI. Study Group. *Am J Ther* 2001;8:85-89.
60. Werner U, Werner D, Pahl A, Mundkowski R, Gillich M, Brune K. Investigation of the pharmacokinetics of celecoxib by liquid chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2002;16:56-60.
61. Ahuja N, Singh A, Sing B. Rofecoxib: an update on physico-chemical, pharmaceutical, pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:859-894.
62. Solomon CH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004;44:140-145.
63. Aw TJ, Hass SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490-496.
64. Sowers JR, White WB, Pitt B. i sur. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161-168.
65. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
66. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA. i sur. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2000;105:1816-1823.
67. Pratico D, Tillmann C, Zhang ZB, Li H, Fitzgerald GA. Acceleration of atherogenesis by COX-1-dependent prostanoid formation in low density lipoprotein receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3358-3363.
68. Dudek D, Heba G, Legutko J. i sur. More pronounced decrease of inflammatory markers with combination of statins and COX-2 inhibitors following acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):240.
69. Monakier D, Tzivoni J, Klutstein MW. i sur. Rofecoxib, a COX-2 inhibitor NSAID lowers C-reactive protein and IL-6 level in patients with unstable angina pectoris (abstract 1303). *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):241.
70. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M. i sur. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:405-409.
71. Hermann M, Camici G, Fratton A. i sur. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation* 2003;108:2308-2311.
72. Hermann M, Shaw S, Kiss E. i sur. Selective COX-2 inhibitors and renal injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2005;45:193-197.
73. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C. i sur. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-1215.
74. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC. i sur. Efficacy and safety of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-1492.
75. White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004;11:244-250.
76. Fitzgerald AG. Inflammatory processes in atherosclerosis. Memorijalno predavanje American Heart Association 9. studenog 2004. Pristup 12. studenoga na: <http://www.jointandbone.org>
77. Schnitzer TJ, Burmester GD, Mysler E. i sur. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-674.
78. Farkouh ME, Kirschner H, Harrington RA. i sur. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:675-684.
79. Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004;364:639-640.
80. Sheldon E, Beaulieu A, Paster Z, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13-week, randomized, double-blind comparison with celecoxib and placebo. *Clin Ther* 2005;27:64-77.
81. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117:100-106.
82. Altman R, Luciaridi HL, Muntaner J. i sur. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002;106:191-195.
83. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42:1354-1364.

84. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:197-208.
85. Chan FKL, Graham DY. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1051-1061.
86. Brune K, Hinz B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand J Rheumatol* 2004;33:1-6.
87. Finckh A, Aronson MD. Cardiovascular risks of cyclooxygenase-2 inhibitors: where we stand now. *Ann Intern Med* 2005;142:212-214.
88. An important message from Pfizer about recent Bextra news. Pristup 7. travnja 2005. na: <http://www.bextra.com>
89. Pincus T, Koch G, Lei H. i sur. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931-939.
90. Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 1979;63:532-535.
91. Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T. i sur. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997;388:678-682.
92. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L. i sur. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
93. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L. i sur. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719-726.
94. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR. i sur. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active - and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-175.
95. Lai KC, Lam SK, Chu KM. i sur. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
96. Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum* 2005;53:185-197.
97. Chan FK, Hung LC, Suen BY. i sur. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-1043.
98. Bias P, Buchner A, Klessner B, Laufer S. The gastrointestinal tolerability of the LOX/COX inhibitor, licofelone, in similar to placebo and superior to naproxen therapy in healthy volunteers: results from a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:611-618.
99. *British National Formulary*. 43 izdanje. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2003.
100. Kavanaugh A, Matteson EL, Cush JJ. The safety of COX-2 inhibitors. Deliberations from the February 16-18, 2005 meeting. American College of Rheumatology Hotline. Pristup 10. ožujka 2005. na: <http://www.rheumatology.org>
101. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. Pristup 27. lipnja 2005 na: <http://www.emea.eu.int/Cox2inhibitors.html>

¹Klinika za unutarnje bolesti ♦ Klinička bolnica Dubrava ♦ Avenija Gojka Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinička bolnica Dubrava ♦ Avenija Gojka Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

³Klinika za unutarnje bolesti ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RENOVASKULARNA HIPERTENZIJA UZROKOVANA TAKAYASU ARTERITISOM - PRIKAZ BOLESNICE

RENOVASCULAR HYPERTENSION DUE TO TAKAYASU ARTERITIS - A CASE REPORT

Krešimir Galešić¹ ♦ Jadranka Morović-Vergles¹
Marijana Živko¹ ♦ Ivana Račić¹ ♦ Domagoj Vergles¹
Zdravko Borković² ♦ Nada Čikeš³

Sažetak

U radu je prikazana 18-godišnja bolesnica s obostranom stenozom bubrežnih arterija i renovaskularnom hipertenzijom u sklopu Takayasu arteritisa. Takayasu arteritis kronični je arteritis nepoznate etiologije koji zahvaća aortu i njene ogranke. Bolest se javlja u mladih žena, češće u zemljama istočne Azije nego u zemljama Zapada. Takayasu

arteritis je često teška i smrtonosna bolest, a mortalitet i morbiditet ovisi o proširenosti vaskularnih lezija sa sljedećim ishemijskim. U liječenju se primjenjuju glukokortikoidi sami ili u kombinaciji sa citostaticima (ciklofosamid, azatioprin, metotreksat). U većine bolesnika pravovremenom primjenom tih lijekova postiže se djelomična remisija.

Ključne riječi

bilateralna renalna stenoza, renovaskularna hipertenzija, Takayasu arteritis

Summary

A 18-year old woman with bilateral renal artery stenosis and renovascular hypertension as a part of Takayasu's disease is presented. Takayasu's disease is a chronic arteritis of unknown origin, primary affecting aorta and its branches. The disease is the most common in young women and is more common in the countries of eastern Asia in comparison with Western countries. Takayasu's

disease can be severe and life-threatening disease. Mortality and morbidity depend on both the direct effect of the vascular lesions and the complications of disease. The mainstay of Takayasu's disease is based on the use of glucocorticoids alone or in association with cytotoxic drugs (cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate). In the majority of cases, the partial control of disease is obtained.

Key words

renal bilateral stenosis, renovascular hypertension, Takayasu's disease

Uvod

Takayasu arteritis kronični je vaskulitis aorte i njezinih ogranaka, uključujući brachiocefalične, karotidne, subklavijske, vertebralne te renalne, koronarne i plućne arterije. Nepoznate je etiologije, a prevalencija je deset puta veća u žena (1-5).

Bolest je prvi opisao japanski okulist Takayasu 1905. godine, dok su Shimazu i Sano 1951. godine detaljno

opisali kliničke značajke ovog arteritisa pod nazivom "pulseless disease" (bolest bez pulsa). Bolest je češća u Aziji, a rijetka u zemljama Zapada. Primjerice, neke epidemiološke studije upućuju na incidenciju od 1 do 3 bolesnika na milijun stanovnika u SAD (1,6).

U Takayasu arteritisu granulomatozna upala prvo zahvaća mediju, a kasnije intimu i adventiciju stijenki

prof.dr.sc. Krešimir Galešić

Interna klinika - Nefrologija ♦ KB Dubrava ♦ Av. G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
tel.: (01) 2903491 ♦ fax: (01) 2903481 ♦ e-mail: kresog@zagreb.kbd.hr

Tablica 1. Kriteriji za klasifikaciju Takayasu arteritisa (ACR, 1990. godina)
Table 1. Classification's criteria for Takayasu's arteritis (ACR, 1990)

Kriteriji	Definicija
Dob na početku bolesti < 40 godina	Pojava simptoma ili znakova povezanih s Takayasu arteritisom u dobi < 40 godina
Klaudikacija ekstremiteta	Razvoj i pogoršanje umora i slabosti miškulature u jednom ili više ekstremiteta kod fizičke aktivnosti, posebno gornjih ekstremiteta
Smanjenje pulsa brahijalne arterije	Smanjenje pulsa jedne ili obje brahijalne arterije
Razlika krvnog tlaka > 10 mmHg	Razlika sistoličkog krvnog tlaka između ekstremiteta > 10 mmHg
Poremećaji na arteriogramu	Suženja na arteriogramu ili okluzije cijele aorte, njenih primarnih ogranaka ili velikih arterija u proksimalnim ili donjim ekstremitetima koji nisu nastali zbog ateroskleroze, fibromuskularne displazije ili sličnih uzroka, promjene obično fokalne ili segmentalne

krvnih žila. Patohistološki, karakteristična lezija je destrukcija elastičnih vlakana i fibroza glatkog mišićja medije koja dovodi do stenoza, formiranja tromba, a pri težim upalnim procesima i do razaranja medije s nastankom aneurizmi (7,8).

U ranoj fazi bolesti česti su nespecifični simptomi: vrućica, noćno znojenje, slabost, gubitak na tjelesnoj težini, artralgijske, mijalgijske i blaga anemija. S progresijom bolesti i nastankom stenoza, javljaju se simptomi vaskularne insuficijencije: klaudikacija, vrtoglavica, glavobolje, retinopatija, angina pectoris, dispneja, diplopija i amauroza. U većine bolesnika, pri pregledu nalazi se razlika u visini krvnog tlaka veća od 10 mmHg te hipertenzija koja je posljedica stenozne bubrežnih arterija, periferne arterijske opstrukcije ili rigidnosti upaljenih krvnih žila. U 80-94% bolesnika, pri pregledu se čuju vaskularni šumovi, obično nad brojnim arterijama, primjerice karotidnim, subklavijjskim i abdominalnim. U bolesnika može nastati insuficijencija aortne valvule zbog dilatacije ascendentne aorte, nadalje, kongestivno srčano zatajenje povezano s hipertenzijom, aortnom regurgitacijom i dilatativnom kardiomiopatijom (1,2,3).

Uzrok bolesti i mehanizam oštećenja žila nije jasan, no vjerojatno je rezultat idiopatskih autoimunih zbivanja, na što upućuju prisutni nespecifični znaci upale: ubrzana sedimentacija (SE) u odsutnosti infekcije, povišen alfa-2-globulin i hipergamaglobulinemija, te dobar odgovor na primjenu imunosupresivnih lijekova. Nalaz NK stanica, citotoksičnih T-limfocita u biopsiji zahvaćenih krvnih žila, povišene vrijednosti citokina u plazmi (IL-1, IL-6), povećana ekspresija interleukina u cirkulirajućim monocitima i tkivno-infiltrirajućim makrofazima govore u prilog stanično posredovane imunosne reakcije u nastanku bolesti (9-13).

U tablici 1 navedeni su definirani dijagnostički kriteriji Američkog reumatološkog društva, American College of Rheumatology (ACR) iz 1990. godine, prema kojima se utvrđuje dijagnoza Takayasu arteritisa (14).

Angiografija je zlatni standard u dijagnostičkom postupku Takayasu arteritisa. S obzirom na angiografski

nalaz, bolest se prema novoj klasifikaciji iz 1994. godine (navedenoj u tablici 2) klasificira u jedan od pet razreda (tipova).

Tablica 2. Angiografska klasifikacija tipova Takayasu arteritisa iz 1994. godine (zahvaćenost koronarnih i pulmonalnih arterija označava se s c + i p +)

Table 2. Angiographic classification of type of Takayasu's arteritis in 1994 (the involvement of the coronary or pulmonary artery should be designed as c+ or p+)

Tip	Opis
Tip I	Zahvaćeni ogranci iz luka aorte
Tip IIa	Zahvaćena uzlazna aorta, luk aorte i njeni ogranci
Tip IIb	Zahvaćena uzlazna aorta, luk aorte, njeni ogranci i torakalna descendna aorta
Tip III	Zahvaćena torakalna descendna aorta, abdominalna aorta i/ili renalne arterije
Tip IV	Zahvaćena samo abdominalna aorta i/ili renalne arterije
Tip V	Zajedničke osobine IIb i IV tipa bolesti

Ishikawa navodi kliničku klasifikaciju Takayasu arteritisa, koju temelji na naravi i komplikacijama bolesti, od kojih su četiri najvažnije: retinopatija, sekundarna hipertenzija, aortna regurgitacija i stvaranje aneurizmi (15,16).

Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti i druge (primarne i sekundarne) vaskulitise velikih krvnih žila (sifilis, tuberkulozu, lupus, reumatoidni artritis, spondilartropatije, Behçetovu bolest, Kawasakijevu bolest, gigantocelularni arteritis), razvojne anomalije (koarktacija aorte, Marfanov sindrom), neurofibromatozu i ranu aterosklerozu. Potrebno je istaći da zahvaćenost bubrežnih arterija u Takayasu arteritisu nije rijetka. Nalazi se u 38% bolesnika, a najčešće je prisutna bilateralna proksimalna stenoza (17,18).

U liječenju se primjenjuju glukokortikoidi, koji mogu usporiti i umanjiti aktivnost bolesti u 75% bolesnika. U preostalim je potrebno primjeniti i druge imunosupresivne lijekove (ciklofosamid i/ili metotreksat).

Pravovremeno kombinirano liječenje - medikamentno s agresivnim kirurškim i/ili angioplastičnim zahvatima smanjuje mortalitet ispod 10% (19,20).

Prikaz bolesnice

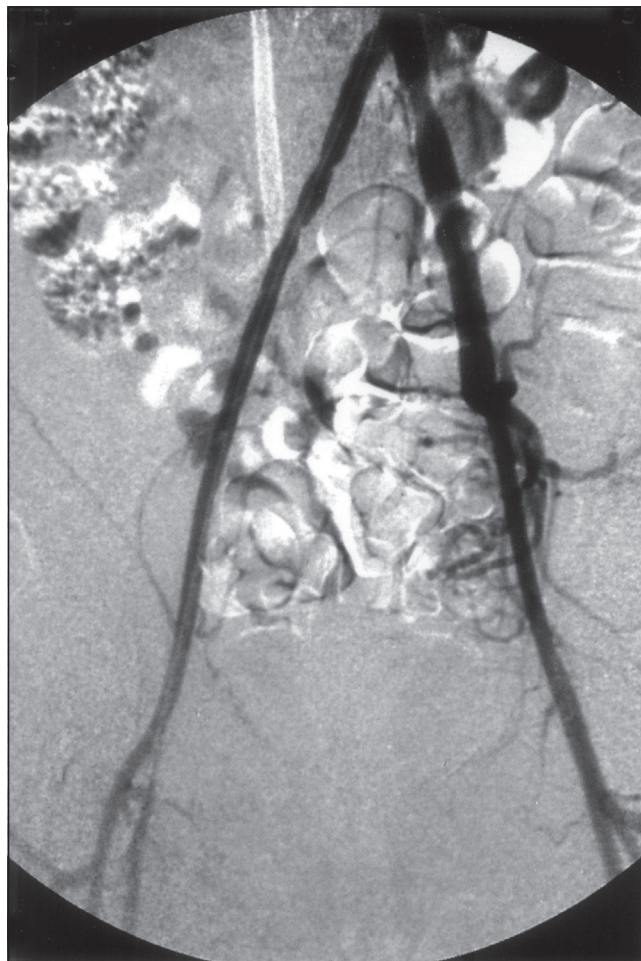
Osamnaestogodišnja bolesnica hospitalizirana je u Klinici za unutarnje bolesti, Nefrološki odjel zbog teške arterijske hipertenzije. U obitelji bolesnice nitko nije bolovao od esencijalne arterijske hipertenzije niti kardiovaskularnih bolesti. Bolesnica posljednje tri godine boluje od hipertenzije. Pri fizikalnom pregledu bio je upadljiv nalaz vaskularnog šuma u epigastriju, nad femoralnim arterijama i prekordijem. Mjerenjem tlaka na obje ruke utvrđena je razlika tlakova veća od 10 mmHg (180/110 na desnoj odnosno 150/100 mmHg na lijevoj ruci) uz uredne periferne pulsacije. Neuroloških ispada nije bilo. U laboratorijskim nalazima uočena je neznatno ubrzana sedimentacija eritrocita (17 mm/h, n.v. 0-10mm/h) i blaga mikrocitna anemija. Nalazi urina, hormona štitnjače, hormona nadbubrežnih žlijezda bili su u granicama referentnih vrijednosti. Separatni renini (renini iz bubrežnih vena) nisu bili određivani budući je pacijentica bila na trojnoj antihipertenzivnoj terapiji zbog rezistentne arterijske hipertenzije. Elektroliti u serumu i u urinu, kreatinin, klirens kreatinina, elektroforeza serumskih bjelančevina, imunoglobulini, ukupni komplement, komponente komplementa C3 i C4, antikardiolipinska protutijela (aCL), homocistein, antinuklearna protutijela (ANA), antitijela na dvostruku uzvojnica DNA (anti-ds-DNA), anti-neutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA), reumatoidni faktor (RF), lupus antikoagulant, krioglobulini, protein C i S, te fibrinogen bili su uredni. Ultrazvučnim pregledom bubrezi su bili morfološki uredni.

Učinjenim dopplerom i panangiografijom utvrđeno je obostrano proksimalno suženje bubrežnih arterija (slika 1) i multiple stenoze abdominalne aorte i ilijakalnih arterija uz nepromijenjeni izgled luka aorte i njezinih ogranaka (slika 2).

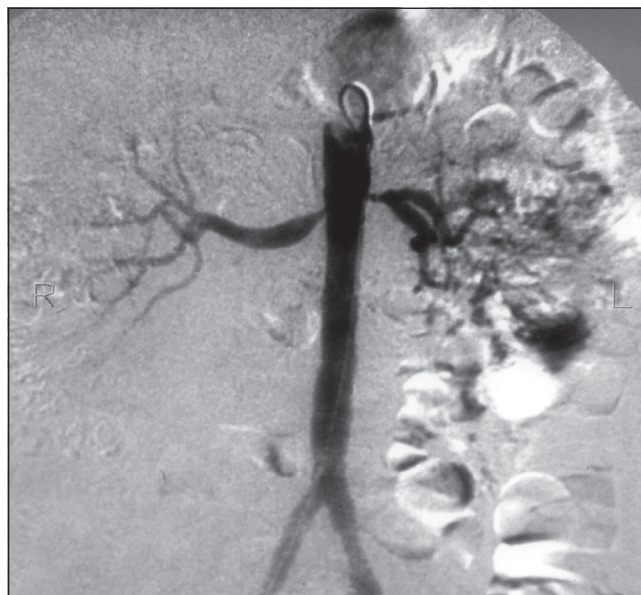
Prema dijagnostičkim kriterijima Američkog reumatološkog društva iz 1990. godine i angiografskoj klasifikaciji iz 1994. godine u naše bolesnice je dijagnosticiran Takayasujev arteritis tip IV i započeto je liječenje primjenom metilprednizolona u dozi 0,5 mg/kg/dan, ciklofosfamida (1000 mg jednom mjesečno), a nastavljeno s primjenom antihipertenziva (amlodipina od 10 mg dnevno, moksonidina od 0,2 mg dnevno). Uz ovu primjenu lijekova došlo je do normalizacije vrijednosti krvnog tlaka (prosječne vrijednosti RR-a iznosile su 140/70 mmHg). Mjesec dana nakon prve doze ciklofosfamida, učinjena je uspješna perkutana transluminalna angioplastika desne bubrežne arterije i uspostavljen uredan protok uz trajnu primjenu antiagregacijskih lijekova. Laboratorijski parametri bubrežne funkcije, krvni tlak i SE redovito se kontroliraju. U bolesnice će vjerojatno biti uči-

U radu je prikazana mlada bolesnica s renovaskularnom hipertenzijom i bilateralnom stenozom arterije renalis uzrokovanom Takayasu arteritisom.

Slika 1. Bilateralna stenozna bubrežne arterije
Figure 1. Bilateral stenosis of renal artery



Slika 2. Promjenjena abdominalna aorta i arterije ilijake
Figure 2. Involvement of abdominal aorta and iliac arteries



njena i dilatacija lijeve bubrežne arterije. Tijekom trećeg boravka bolesnice u Klinici zbog parenteralne primjene ciklofosfamida, izmjerene su više vrijednosti krvnog tlaka (prosječno 150/100 mmHg) što je djelom pripisano i učinku glukokortikoida, te su doze antihipertenziva po-

većane (moksosidin 0.4 mg dnevno, amlodipin 20 mg dnevno podijeljen u dvije doze) i uvedeni u liječenje novi antihipertenzivi (urapidil 3x 60 mg dnevno i losartan 50 mg dnevno), na što su postignute normotenzivne vrijednosti krvnog tlaka.

Rasprava

U mlađih osoba arterijska hipertenzija je češće sekundarnog porijekla, najčešće renoparenhimna (43-84%). Teška hipertenzija u naše mlade bolesnice zahtijevala je detaljnu dijagnostičku obradu sa ciljem isključenja odnosno pronalaska uzroka sekundarne hipertenzije (13,14). Uredna bubrežna funkcija, uredan nalaz urina uz ultrazvučno morfološki uredne bubrege u naše bolesnice isključili su renoparenhimne bolesti kao uzrok hipertenzije. Drugi po učestalosti uzrok sekundarne hipertenzije jest renovaskularna hipertenzija, obično uzrokovana fibromuskularnom displazijom koja je u bijelaca češća u žena nego u muškaraca (odnos žene: muškarci iznosi otprilike 5:1). Angiografski, u naše je bolesnice nađena proksimalna obostrana stenoza bubrežnih arterija i stenotične promjene duž abdominalne aorte i ilijakalnih arterija što je upućivalo na Takayasu arteritis. Renovaskularna hipertenzija teška je komplikacija Takayasu arteritisa (60% bolesnika) i pridonosi velikom mortalitetu. Takayasu arteritis čest je uzrok sekundarne hipertenzije u Južnoj Aziji, no prevalencija ove bolesti u bijelaca je rijetka. Na osnovu epidemioloških studija i usporedbe kliničkih očitovanja Takayasu arteritisa u azijskim zemljama, uočeno je da je renovaskularna hipertenzija značajnije prisutna u bolesnika u Indiji nego u Japanu (16,21,22). U Japanu u većem broju bolesnika s Takayasu arteritisom ne nalazi se puls na arterijama ruku uz prisutne jače upalne promjene nego u bolesnika u Indiji. Usporedbe angiografskih nalaza tih bolesnika ukazuju da su luk aorte i njeni ogranci češće zahvaćeni u bolesnika s Takayasu arteritisom u Japanu (tip I, IIa), dok su abdominalna aorta i njeni ogranci češće

zahvaćeni u bolesnika u Indiji (tip IV). Međutim, prošireni oblik bolesti (tip V) najzastupljeniji je u obje navedene zemlje. Epidemioloških podataka o renovaskularnoj hipertenziji i Takayasu arteritisu u Hrvatskoj za sada nema.

Prikaz ove bolesnice upućuje da u mlađih žena s renovaskularnom hipertenzijom treba pomišljati i na moguć Takayasu arteritis kao uzrok hipertenzije. Uzrok Takayasu arteritisa nije poznat, ali se zna da se radi o upalnom procesu u stijenkama krvnih žila. U naše bolesnice sedimentacija eritrocita bila je neznatno povišena, a hipertenzija prisutna posljednje 3 godine. Liječenje je započeto glukokortikoidima, koji su lijekovi prvog izbora u liječenju Takayasu arteritisa. Većina bolesnika u akutnoj fazi bolesti pokazuje dobar odgovor na primjenjene glukokortikoide. Ciklofosfamid, azatioprin i/ili metotrexat se primjenjuju uz glukokortikoide u onih bolesnika u kojih nije postignuta remisija uz primjenjene samo glukokortikoide ili u onih s proširenom bolešću (19,20).

U bolesnice je učinjena i perkutana transluminalna dilatacija desne bubrežne arterije čime je uspostavljen uredan krvni protok. Bitno je istaći važnost daljnjeg brižljivog praćenja bolesnice, posebice, dopplerski protok bubrežnim arterijama ne bi li se čim ranije interveniralo pri pojavi restenoze, koje nisu rijetkost.

Cilj ovog prikaza jest upozoriti da u mlađih žena s renovaskularnom hipertenzijom treba diferencijalno-dijagnostički razmatrati i Takayasu arteritis (iako nije čest u našem podneblju) kako bi se pravovaljanom primjenom imunosupresiva uz renalnu revaskularizaciju spriječilo ishemično bubrežno zatajenje.

Literatura

1. Johnston SL, Lock J, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-486.
2. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation* 1989;80:429-37.
3. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottern M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
4. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcus-hamer J. et al. Takayasu arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94-103.
5. Sekiguchi M, Suzuki J. An overview on Takayasu's arteritis. *Heart Vessels* 1992;(suppl 7):S6-10.
6. Numano F, Okawara M, Inomata H. et al. Takayasu arteritis. *Lancet* 2000;356:1023-5.
7. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu's arteritis. *Heart Vessels* 1992;(suppl 7): S11-7.
8. Nasu T. Takayasu's's truncoarteritis in Japan: A statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiol* 1975;43:140-6.
9. Volkman DJ, Mann DL, Fauci AS. Association between Takayasu's arteritis and a B-cell alloantigen in North Americans. *N Engl J Med* 1982;306:464-5.
10. Inder SJ, Bobryshew Yv, Cherian SM, Lord RSA, Masuda K, Yutani C. Accumulation of lymphocytes, dendritic cells, and granulocytes in the aortic wall affected by Takayasu's disease. *Angiology* 2000;51: 565-79.
11. Weyand CM, Goronzy JJ. Molecular approaches toward pathologic mechanisms in giant cell arteritis

and Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7: 30-6.

12. Volkman DJ, Mann DL, Fauci AS. Association between Takayasu's arteritis and a B-cell alloantigen in North Americans. *N Engl J Med* 1982;306:464-5.

13. Noris M. Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *J Nephrol* 2001;14:506-513.

14. Arend WP, Michel BA, Bloch DA. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.

15. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1977;57:27-35.

16. Moriwaki R, Noda M, Yajima M. et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan - new classification of angiographic findings. *Angiology* 1997;48:369-79.

17. Delles C, Weinder S, Schobel HP, Rupprecht

H. Renal-artery stenosis in a patient with Takayasu's arteritis. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17:1339-1341.

18. Manunta P, Lanzani C, Chiesa R. i sur. The young girl with renovascular hypertension of unknown origin. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:843-846.

19. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121-6.

20. Sabbadini Mg, Bozzolo E, Baldissera E, Bellone M. Takayasu's arteritis: therapeutical strategies. *J Nephrol* 2001;14:525-531.

21. Conference on Comparative Studies of Takayasu's arteritis among Asian Countries. Tokyo, Japan, May 16-17. 1991. *Heart Vessels* 1992;(suppl 7):S1-178.

22. YajimaM, Numano F, ParkYB, Sagar S. Comparative studies of patients with Takayasu's arteritis in Japan, Korea and India-comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen. *Jpn Circ J* 1994; 58:9-14.

KORTIZON - - ODUŠEVLENJE, RAZOČARANJE, RACIONALNA PRIMJENA

Povodom 40. godišnjice smrti P.S. Hencha

Prije 40 godina umro je Philip Showalter Hench, jedan od velikana kliničke reumatologije. On je 1950. godine, zajedno s Edwardom C. Kendallom i Tadeuszom Reichsteinom, primio Nobelovu nagradu za medicinu i fiziologiju, za otkriće i primjenu kortizona i kortizola u liječenju reumatoidnog artritisa (RA) - kao jedini dosad za postignuća u području reumatologije.

Hench se rodio 24. veljače 1896. u Pittsburghu. Po završenom studiju medicine započeo je 1921. godine svoj radni vijek na klinici Mayo i tamo ga cijelog proveo do umirovljenja 1957. godine, osim za vrijeme II. svjetskog rata kad je radio u "reuma-centru vojske i mornarice SAD" a napustio ga u činu pukovnika. Njegov se interes za reumatske bolesti probudio rano, dok je još bio asistent na nefrološkom odjelu. Tu je za jedne vizite šef odjela nekoga pacijenta prikazao kao bolesnika s degenerativnim reumatizmom, ali mu je Hench protuslovio, tvrdeći kako je riječ o "kroničnom infektivnom atritisu" (tadašnji naziv za RA). Hench je ubrzo pozvan na odgovornost k doktoru Mayo - ali umjesto da ga otpusti ili oštro ukori, Mayo ga je upitao zanima li se doista za reumatske bolesti, a kad je Hench potvrdno odgovorio, dr. Mayo ga je uputio na usavršavanje u Europu, k tada vodećim njemačkim profesorima. Po povratku, postavljen je za šefa reumatološkog odjela, a klinika Mayo ubrzo postaje jedno od najvažnijih američkih središta za usavršavanje u reumatologiji, za što je Hench 1927. godine razradio stručni program.

Proučavajući RA, zamijetio je mnoge osobitosti i varijacije, pa je primjerice 1940. godine zajedno s E.F. Rosenbergom opisao posebni oblik povratne upale zglobova i nazvao ga "palindromni reumatizam".

Važno je bilo njegovo opažanje da tijekom RA nastaju spontane remisije u trudnoći, a da se bolest nakon poroda opet aktivira (u jedne njegove bolesnice to se redovito ponovilo tijekom devet trudnoća!) te da spontana remisija nastaje i ako reumatoidni bolesnik oboli od hepatitisa. Hench za to nije našao objašnjenja (nemamo ga ni danas), ali je pomislio na mogući utjecaj spolnih hormona; pokušaj njihove primjene ostao je, međutim, bez uspjeha. Spontane remisije bolesti dovele su Hencha do uvjerenja da je RA reverzibilna bolest i da je za to možda odgovorna neka tvar u bolesnikovu organizmu, koju je preliminarno nazvao "supstancija X". Povezao se s E. Kendallom, voditeljem biokemijskog laboratorija u klinici Mayo, koji je istraživao koku nadbubrežne žlijezde i

već 1933. u njoj utvrdio 5 steroida. Neovisno o njima, T. Reichstein u Zürichu je radio na istom pitanju i našao 7 steroida. Kendall i Reichstein su 1936. godine definirali kortizon, a 1937. i kortizol. Hench se nadao kako bi to mogla biti željena "supstancija X", ali se do terapijske primjene trebalo čekati sve dok nije uspjela sinteza kortizona, jer bi metodom ekstrakcije za 1 g toga steroida bilo potrebno 500 kg nadbubrežnih žlijezda od 20.000 goveda! Kad je sinteza napokon uspjela, 21. rujna 1948. po prvi je put kortizon primijenjen jednoj 32-godišnjoj bolesnici u upalnom mahu RA. Učinak je bio dramatičan, pa je u prvi mah zavladao pravo oduševljenje. Ono je ubrzo splasnulo jer je u pacijentice atritis nakon obustave kortizona ponovno buknuo.

Hench je svoja terapijska opažanja izložio već 1949. godine na međunarodnom reumatološkom kongresu u New Yorku. Sve su novine prenosile senzacionalne vijesti o novom lijeku i uskoro je počela njegova široka primjena još i kod reumatske vrućice, sustavnog eritemskog lupusa i psorijatičnog artritisa. Kortizon se isprva primjenjivao u obliku injekcija, od 1951. godine u tabletama, a 1952. počinje primjena kortizola (hidrokortizona). Sam njegov otkrivač Kendall napisao je da se kortizon preslobodno upotrebljava i zloupotrebljava. Ubrzo je naime uočen niz neželjenih uzgrednih učinaka, među kojima je i "steroidni pseudoreumatizam" (danas ga zovemo "sindrom ustezanja kortikosteroida"). Hench je uočio sve nuspojave, osim osteoporoze; ona je utvrđena tek 1952. godine što je razumljivo jer se razvija tek pri duljoj primjeni kortizona.

Valja ipak spomenuti da oduševljenje kortizonom nije bilo svugdje jednako. Engleski su reumatolozi od početka bili suzdržani, pa i skeptični. Sir Russel L. Cecil 1951. izjavio je kako su Hench i Kendall dali još samo dva lijeka, s kojima bi se dalje eksperimentiralo. Kortizon je u Velikoj Britaniji odobren tek 1953. godine a tamošnji je Medical Research Council 1954. godine čak izrazio stav da među kortizonom i aspirinom načelno nema razlike, što je Hencha veoma povrijedilo. On je, naime, ostao oprezan i skroman - već 1953. izjavio je kako nije siguran je li kortizon ona tražena "supstancija X", a 1957. kako je upitno djeluje li sam kortizon izravno protuupalno. Sve ovo ne umanjuje Henchovu zaslugu, jer protuupalno i imunosupresivno djelovanje glukokortikoida, prema mišljenju mnogih, ostaju značajno postignuća medicine 20. stoljeća.

Nakon opisanih prvih rezultata, opće oduševljenje i priznanje dovelo je do uistinu brze dodjele Nobelove nagrade. Hench, Kendall i Reichstein primili su je svega godinu dana nakon njihove prve publikacije; po tome je razvidno koliko je veliko značenje tome otkriću pridao Odbor za dodjelu Nobelove nagrade. (Obično to ipak biva nakon duljeg vremena; Sir Alexander Fleming otkrio je penicilin 1928. godine a Nobelovu je nagradu primio tek 1945.)

Premda, dakle, Hench nije otkrio “supstanciju X”, njegov je doprinos reumatologiji izniman. Do danas, kada su indikacije i postupci u primjeni znatno racionalizirani, spašeni su kortikosteroidima brojni životi, a tisućama reumatskih bolesnika ublažene su tegobe i odložen nastanak invalidnosti. U Hrvatskoj se o primjeni kortikosteroida čitalo već 1950-ih godina u referatima iz strane literature. Prva vlastita iskustva s intraartikularnom primjenom kortizona objavila je u “Reumatizmu” Milena Pokrajac-Jelaska 1955.; u istom sam časopisu 1957. godine opisao tehniku zglobnih injekcija, a 1968. nakon desetak godina iskustva, zajedno sa suradnicima u klinici na Rebru (Z. Domljan, Z. Henneberg, I. Pučar) u “Liječničkom vjesniku” sažeo

sam naše stajalište o tome zašto, kada i kako primijeniti kortikosteroide kod reumatskih bolesti.

Hench je mnogo učinio za reumatologiju kao struku u SAD. Bio je jedan od osnivača Američkog reumatološkog društva (1940./1941. njegov predsjednik) i predsjednik odbora koji je pregledao svu reumatološku literaturu na engleskom jeziku 1935.-1941. g., te je ona tiskana u 8 svezaka “Rheumatism Reviews” na 1250 stranica, pokrivajući preko 5000 naslova.

Bio je obiteljski čovjek; volio je njemačku glazbu, francusku književnost, na putovanjima je mnogo fotografirao i imao je izrazit smisao za humor. Na međunarodnom reumatološkom kongresu u Rimu rujna 1961. godine imao sam prigodu osobno ga upoznati jer smo bili članovi istog odbora. Dojmila me se njegova jednostavnost i pristupačnost; u razgovoru sam mu kazao kako su rezultati njegova rada dobro poznati u našoj sredini.

Početak 1965. godine Hench se sa suprugom zaputio na odmor na Jamajku. Na tom je putu obolio od upale pluća i preminuo 30. ožujka 1965. Njegovo će ime ostati nezaobilazan smjerokaz u povijesti reumatologije.

Theodor Dürriig

VI. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Hvar - hotel Amfora, 15.-17. listopada 2004.

U hotelu Amfora u Hvaru, od 15. do 17. listopada 2004., održan je Šesti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Kongres je okupio tristotinjak sudionika iz Hrvatske i Bosne i Hercegovine, koji su sa zanimanjem pratili bogat stručni program.

Kongres je započeo u petak profesor Blaž Rozman iz Ljubljane (suradnici dr. Martina Plešivčnik Novljan, mr.sc. Alojzija Hočevar, dr. Aleš Ambrožič, univ.dipl.biol. Polona Žigon, dr.sc. Tanja Kveder i doc.dr.sc. Matija Tomšič) predavanjem u spomen Drage Čopa govoreći o epidemiologiji i dijagnostici primarnoga Sjögrenova sindroma. Potom je profesorica Nada Čikeš govorila o specijalističkoj izobrazbi reumatologa.

U subotu, 18. listopada, u okviru prve glavne teme Kongresa, spondiloartropatije (SA) koji su vodile profesorice Đurđica Babić-Naglić i Nada Čikeš, održana su sljedeća uvodna predavanja: doc. Branimir Anić i prof. Čikeš o klasifikaciji i patogenezi, prof. Božidar Čurković o ranoj dijagnozi afekcije aksijalnog skeleta SA, prof. Jadranka Morović-Vergles o izvanakoštanom očitovanjima seronegativnih SA, prof. Babić-Naglić o farmakoterapiji i doc. Tonko Vlak o fizikalnoj terapiji i kliničkoj evaluacija uspješnosti liječenje bolesnika sa SA. Slijedila su izabrana usmena priopćenja: dr. Mirka Jakšić, prof. Babić-Naglić, prof. Čurković “Klinička obilježja hospitalno liječenih bolesnika sa SA”, dr.sc. Simeon Grazio, dr. Fra-

ne Grubišić, prof. Zrinka Jajić, dr. Tomislav Nemčić “Osteoporoza u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom: pilot istraživanje, doc. Marija Glasnović, mr.sc. Jadranka Wagner, prof. Aleksandar Včev, prof. Silva Butković-Soldo, dr. Katica Šram, doc. Elizabeta Glasnović-Horvatić, dr. Višnja Prus “SA - naša iskustva u primjeni ESSG i Amor kriterija”, doc. Branimir Anić, prof. Kristina Potočki, dr. Dražen Huić, mr.sc. Porin Perić, prof. Mirko Koršić, dr. Dubravka Bosnić, dr. Mirna Sentić, prof. Čikeš, dr. Sven Seiwerth, prof. Dubravko Orlić, doc. Jasenka Markeljević, dr. Miroslav Mayer “Sindrom SAPHO - prikaz bolesnice liječene kombiniranom farmakoterapijom i pamidronatom”, dr. Maja Paar Puhovski, dr. Nevenka Barbarić Peraić, dr. Željka Šverer, prof. Kristina Potočki, prof. Babić-Naglić, prof. Čurković “Prikaz bolesnika sa spondilodiscitisom”, dr. Nives Štiglić-Rogoznica, dr. Mirna Štiglić, dr. Doris Stamenković “Ankilozantni spondilitis - prikaz bolesnika”, doc. Anić, dr. Ivan Bilić, prof. Čikeš, dr. Mirna Sentić, dr. Dubravka Bosnić, doc. Jasenka Markeljević, dr. Miroslav Mayer “Primjena infliksimaba u ankilozantnom spondilitisu - prva iskustva”, dr. Goran Vartušek, dr. Denis Kovačić, mr.sc. Zouheir Bitar, dr. Biserka Sliepčević, dr. Vesna Budišin, prof. Kristina Potočki “Naša iskustva u provođenju podržavajuće rehabilitacije i radiološka obrada bolesnika s AS”, doc. Zmago Turk, prim. Jože Barovič, dr. Breda Jesenšek

Papež, dr. Dušan Čelan "Korištenje niskofrekventnog magnetskog polja u liječenje AS".

Nakon odmora slijedio je "Okrugli stol o osteoporozi" u kojemu su sudjelovali prof. Čurković, doc. Anić i dr.sc. Grazio.

Poslije podne je održana druga glavna tema Kongresa "Kuk u muskuloskeletnim bolestima", koju su vodili prof. Zrinka Jajić i mr.sc. Porin Perić, a održana su sljedeća uvodna predavanja: prof. Zrinka Jajić "Kuk u reumatskim bolestima", dr. Dubravka Bosnić, dr. Miroslav Mayer, prof. Kristina Potočki "Upalne reumatske bolesti i promjene kuka", prof. Kristina Potočki "Slivkovne metode za prikaz zgloba kuka", mr.sc. Porin Perić "Kuk u muskuloskeletnim bolestima - konzervativno liječenje". U izabranim usmenim priopćenjima prikazani su radovi: doc. Nedima Kapidžić-Bašić, dr. Šahza Kikanović, dr. Emir Halilbegović, dr. Lejla Aščerić, dr. Azra Tunjić, dr. Azra Karabegović "Promjene na kukovima u toku reumatoidnog artritisa i njihov uticaj na funkcionalnu sposobnost bolesnika", mr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, prof. Babić-Naglić, prof. Čurković, prof. Kristina Potočki, dr. Dragica Soldo-Jureša, prim. Goran Ivanišević "Tranzitorna osteoporoza kuka u trudnoći - prikaz bolesnice", dr. Božidar Egić "Osteoartritis kuka i mišićna neravnoteža".

Prof. Čurković i doc. Tonko Vlak su govorili o "Kompresijskom prijelomu kralježka u osteoporozi - prevenciji i terapijskom pristupu"

Nakon odmora nastavljen je prikaz slobodnih priopćenja: prim.mr.sc. Tambić-Bukovac, prim. Avdo Prohić, dr. Marija Jelušić, prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan "Rani prognostički čimbenici u juvenilnom idiopatskom artritisu", prof. Ivan Malčić, dr. Jasna Slaviček, prof. Nina Barišić, dr. Željka Mustapić, dr. Dražen Jelašić "Juvenilni dermatomiozitis i vaskulitis, diferencijalna dijagnoza - prikaz bolesnika", prim. Lana Tambić Bukovac, prim. Avdo Prohić, dr. Marija Jelušić, dr. Dragomir Božinović, dr. Branko Miše "Multipli moždani apscesi uzrokovani Nocardiom u dječaka sa sistemskim eritemskim lupusom", doc. Branimir Anić, dr. Mislav Cerovac, prof. Nada Čikeš "Epidemiološka obilježja hrvatskih bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom temeljena na klasifikacijskim kriterijima ACR", dr. Ivan Škoro, doc. Mirko Škoro, dr. Magdalena Karadža, prof. Zdenko Stanec, doc. Ivan Džidić, dr. Ankica Hrsan "Lupus središnjeg živčanog sustava", dr. Dijana Perković, prim. mr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. Mislav Radić, dr. Zrinka Jurišić, dr. Daniela Marasović Krstulović "Prikaz dviju bolesnica s otoka Hvara s progresivnom sistemskom sklerozom", doc. Anić, dr. Lovro Kliment, mr.sc. Porin Perić "Etiologija nodoznog eritema u bolesnika upućenih u reumatološku ambulantu - retrospektivna analiza 10 godišnjeg iskustva", doc. Suada Mulić, prof. Hajrija Selesković, dr. Mario Križić, doc. Nedima Kapidžić-

Bašić, prim. dr. Šekib Sokolović, dr. Šida Kasumagić, dr. Alma Hajdarović, dr. Nataša Križić, dr. Damir Sabitović, dr. Fejzo Džafić "Crohnova bolest i otitis kao inicijalne manifestacije Wegenerove granulomatoze", doc. Marija Glasnović, mr.sc. Jadranka Wagner, prof. Aleksandar Včev, dr. Katica Šram, doc. Elizabeta Glasnović-Horvatić, dr. Višnja Prus "Anticitrulinska protutijela - novi dijagnostički i prognostički kriterij reumatoidnog artritisa", mr.sc. Viviana Avancini-Dobrović, dr. Dubravko Dobrović, dr. Nives Štiglić-Rogoznica, dr. Mirna Štiglić, dr. Doris Stamenković, mr.sc. Ljubimka Frlan-Vrgoč, dr. Vlasta Grubišić-Karavanić "Učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti u oboljelih od RA", dr. Aida Filipčić, dr. Ivica Fotez, dr. Veda Marija Varnai, prof. Babić-Naglić, prof. Čurković "Primjena lijekova u bolesnika s reumatoidnim artritisom u realnom životu", dr.sc. Srđan Novak, doc. Anić, prof. Čikeš, dr. Dubravka Bosnić, dr. Mirna Sentić, dr. Renata Budiselić, doc. Jasenka Markeljević, dr. Miroslav Mayer, dr. Mladen Defranceschi "Profil citokina i njegov utjecaj na indeks ACR u bolesnika s RA liječenih s infliksimabom", doc. Nedima Kapidžić-Bašić, dr. Asja Hotić-Hadžiefendić, dr. Maida Zonić-Imamović, doc. Suada Mulić, prof. Hajrija Selesković, dr. Azra Delalić "Uticaj rehabilitacije na pokretljivost ručnih zglobova u RA", dr. Rajko Pavlović, dr. Marica Nadih, dr. Nadica Jačmenica, dr. Jasminka Halužan - Bariša, dr. Ljubo Suton "Usporedba cjelovitih (HAQ i DAS) i skraćenih (mHAQ i DAS28) mjera za praćenje aktivnosti bolesti u RA", doc. Jasenka Markeljević, prof. Čikeš, doc. Anić, dr. Dubravka Bosnić, dr. Mirna Sentić "Sjögrenov sindrom u upalnim reumatskim bolestima - dijagnostički i terapijski problem", mr.sc. Biserka Štambuk, prim.mr.sc. Zoja Gnjidić, dr. Branimira Pašalić "Koksibi u liječenju reumatskih bolesti - retrospektivno ispitivanje", dr. Nevenka Barbarić Peraić, dr. Željka Šverer, dr. Maja Par Puhovski, prof. Kristina Potočki, prof. Babić-Naglić, prof. Čurković "Prikaz bolesnika s ohronozom", dr. Doris Stamenković, dr. Nives Štiglić-Rogoznica, dr. Mirna Štiglić, dr. Vlasta Grubišić-Karavanić, mr.sc. Viviana Avancini-Dobrović, doc. Davor Miletić "Cerebrotendinozna ksantomatoza - prikaz bolesnika", prim. Šekib Sokolović, dr. M. Cibo, dr. B. Heljić "Osteoporoza kod menopauzalnih žena s diabetes mellitusom", mr.sc. Melita Uremović, dr. Katarina Sekelj-Kauzlarić, dr. Renata Budić "Rehabilitacija nakon traumatske ozljede vrata bedrene kosti", prim.mr.sc. Želimir Maštović, dipl.inž.arh. Željko Predovan "Terme Nin u izgradnji - mogućnosti liječenja reumatskih bolesti".

U subotu navečer okupili smo se na zajedničkoj večeri, koja je s druženjem uz glazbu i ples nastavljena duboku u noć. U nedjelju, 17. listopada 2004. vrijeme se uzburkalo, tako da smo trebali požuriti se i vratiti na kopno s nadom ponovnoga okupljanja na sljedećem Kongresu.

G. Ivanišević

PRVI HRVATSKI DAN POSVEĆEN KRIŽOBOLJI

U okviru projekta Svjetske zdravstvene organizacije "Desetljeće bolesti kostiju i zglobova", Hrvatski nacionalni odbor Projekta, Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko reumatološko društvo, Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Referentni centar za upalne reumatske bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH i Hrvatska liga protiv reumatizma organizirali su 5. listopada 2004. u Multimedijском centru KB "Sestre milosrdnice", Zagreb *Prvi hrvatski dan posvećen križobolji*.

Tijekom *Prvoga hrvatskog dana posvećenog križobolji* pod vodstvom prof.dr.sc. Zrinke Jajić održan je simpozij "Križobolja", predstavljena knjiga "Kronična zdjelična bol u žena" profesora Ive Jajića i suradnika te aktivnosti Hrvatske lige protiv reumatizma namijenjene bolesnicima.

Na otvaranju Dana akademik Marko Pećina, predsjednik Hrvatskoga nacionalnog odbora Projekta, govorio je o značaju i porastu učestalosti mišićno-koštanih bolesti koje nisu prepoznate kao medicinski i socijalno-ekonomski problem, niti u svijetu niti u Hrvatskoj. Prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles je prikazala dosadašnje aktivnosti Hrvatskoga nacionalnog odbora Projekta. Predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva prof.dr.sc. Božidar Ćurković je pozdravljajući skup ukazao na potrebitost posvećivanja veće pažnje ovoj temi a napose zbog toga što križobolja predstavlja drugi uzrok izostanka s posla. Ravnatelj KB "Sestre milosrdnice" doc.dr.sc. Radoslav Herman zahvalio je Hrvatskomu nacionalnom odboru Projekta na dodijeljenoj časti i iskazanom povjerenju da KB "Sestre milosrdnice" organizira *Prvi hrvatski dan posvećen križobolji*.

Na simpoziju "Križobolja" voditeljica profesorica Jajić i predavači su interdisciplinarnim pristupom upalnoj križobolji prikazali najnovije spoznaje o spondiloartritisima s aspekta reumatologa, gastroenterologa i okulista. Profesorica je Jajić govoreći o ankilozantnom spondilitisu, psorijatičnom artritisu, reaktivnom artritisu i enteropatskom spondilitisu naglasila veliko značenje postavljanja rane dijagnoze bolesti. Prikazala je nove terapijske mogućnosti i iskustva svjetskih autora s anti-TNF terapijom u bolesnika sa spondiloartritisima. Prof.dr.sc. Marko Duvnjak, pročelnik Zavoda za gastroenterologiju KB

"Sestre Milosrdnice", prikazao je problematiku upalne bolesti crijeva kao jedne od manifestacija spondiloartritisa uz prikaz vlastitog iskustva u primjeni anti-TNF terapije. Očne manifestacije upalnih reumatskih bolesti kralježnice prikazao je prof.dr.sc. Zdravko Mandić, predstojnik Klinike za očne bolesti KB "Sestre milosrdnice" i predsjednik Hrvatskoga oftalmološkog društva. O značaju aktivnog sudjelovanja bolesnika u liječenju i značaju Hrvatske lige protiv reumatizma, koju je osnovao prof.dr.sc. Ivo Jajić u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB "Sestre milosrdnice" i Referentnom centru za upalne reumatske bolesti, govorio je dr. Tomislav Nemčić, sadašnji predsjednik Lige. Simpozij je omogućio da se naša medicina približi primjeni anti-TNF terapije u bolesnika sa spondiloartritisima, koja je pokazala izuzetnu učinkovitost u bolesnika prikazanu u radovima autora diljem svijeta.

Predstavljanje knjige profesora Jajića i suradnika

"Kronična zdjelična bol u žena", tiskane u izdanju Medicinske naklade, vodila je prof. Anđa Raič. Recenzenti ove zanimljive, multidisciplinarnim pristupom napisane knjige, bili su profesori dr.sc. Krešimir Koržinek i dr.sc. Vlastimir Kukora. Vođen poslovičom *De omni re scibili et quibusdam aliis* (O svemu što se može znati i još o koječem drugom) prof. se Jajić obratio prisutnima izloživši nastajanje ovoga djela, ploda du-



gogodišnje uspješne suradnje brojnih stručnjaka: prof.dr.sc. Vide Demarin, prof.dr.sc. Marka Duvnjaka, prof.dr.sc. Gorana Grubišića, prof.dr.sc. Zrinke Jajić, mr.sc. Ante Raljića, dr. Ivana Mikule, dr. Tajane Pavić i dr. Frane Grubišića.

Aktivnosti Hrvatske lige protiv reumatizma namijenjene bolesnicima sadržavale su predavanja o kliničkoj slici i terapijskim pristupima križobolji u upalnim reumatskim bolestima koja su iznijeli dr.sc. Simeon Grazio i dr. Frane Grubišić.

Zadovoljni brojnim odazivom, visokom kvalitetom predavanja i bogatim sadržajem *Prvoga hrvatskog dana posvećenog križobolji* u okviru projekta Svjetske zdravstvene organizacije "Desetljeće bolesti kostiju i zglobova", uz podršku medija, i sudionici i organizatori mišljenja su da je događaj uspješno održan u skladu s naputcima *Europske lige protiv reumatizma*.

PETA LOŠINJSKA ŠKOLA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA

Veli Lošinj, 10.-12. rujna 2004.

Pod visokim pokroviteljstvom predsjednika Republike Hrvatske gospodina Stjepana Mesića održana je u Lječilištu Veli Lošinj, od 10. do 12. rujna 2004., V. lošinjaska škola prirodnih ljekovitih činitelja "Zdravstveni turizam, prehrana, kretanje i zaštita okoliša u Hrvatskoj". Školu su organizirali Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje Hrvatskoga liječničkog zbora i Lječilište Veli Lošinj. Teme ovogodišnjega skupa bile su zdravstveni turizam, prehrana, kretanje i zaštita okoliša u Hrvatskoj. Predsjednica Organizacijskoga odbora bila je Olga Sinčić, dipl.oec., ravnateljica Lječilišta, a voditelj primarius Goran Ivanišević, predsjednik Odbora. Svi pristigli radovi su tiskani unaprijed u Zborniku u izdanju Akademije i podijeljeni sudionicima.

U petak, 10. rujna 2004., prikazana su sljedeća predavanja: Eduard Kušen "Zvonimir Soldo (1948.-2003.)", Ivan Janko Vodopija i Emil Bratović "Kodeks sanitarnih mjera u zdravstvenom turizmu", Vladis Vujnović i Inga Lisac "O prirodnim i antropogenim utjecajima na vrijeme i klimu", Krešimir Jelić i Jasna Orešković "Iskorištavanje geotermalne energije u Hrvatskoj", Ivanka Avelini Holjevac "Šanse i izazovi turizma: senior citizens", Darko Vlahović i Fedor Mataić "Rast proizvoda zdravstvenoga turizma", Anton Bozanić "Iskustvo govora o duhovnom zdravlju u klimatskom Lječilištu u Velomu Lošinj", Anamarija Margan i Nadan Rustemović "Telemedicina na mediteranskim otocima", Berislav Skupnjak "More i plodovi mora kao izvorište života i zdravlja", Goran Perko, Branimir Tomić, Spomenka Tomek-Roksandić, Ana Puljak, Diana Mihok, Hrvoje Radašević, Jasna Bošnjir i Josip Čulig "Značaj preventivne prehrane u zdravstvenom turizmu za starije ljude".

Slijedilo je predstavljanje knjige Darka Vlahovića "Maritimna turistička Hrvatska" u čemu su sudjelovali predsjednici ogranaka Matice Hrvatske u Splitu i Malomu Lošinj Josip Botteri Dini i Tomislav Gospodnetić, recenzent Goran Ivanišević i autor Darko Vlahović.

U 21 sat je u Kuli u Velomu Lošinj otvorena izložba "Veli Lošinj na starim razglednicama - iz zbirke dr. Gorana Ivaniševića iz Zagreba", koju je postavila savjetnica Muzeja prof. Jasminka Ćus Rukonić.

U subotu 11. rujna 2004. prikazani su sljedeći radovi: Mirna Andrijašević "Zdravstveno-preventivna i

sportsko-rekreacijska turistička ponuda", Hrvoje Radašević, Goran Perko, Branimir Tomić, Ana Puljak, Diana Mihok, Spomenka Tomek-Roksandić, Mario Kasović i Josip Čulig "Primjena programa tjelesne aktivnosti u zdravstvenom turizmu za starije", Nikica Crnčić, Goran Cvitković i Tihomir Mavrić "Fizička aktivnost kao dio životnog stila", Oto Kraml i Nada Knežević-Kraml "Natrkriveno šetalište Wandelbahn u Lipiku", Eduard Kušen "Zdravstveni turizam i očuvani okoliš", Ante Luetić i Krešimir Luetić "Utjecaj autoceste Zagreb-Budimpešta na okoliš Varaždinskih Toplica", Ivan Janko Vodopija, Ž. Radalj, D. Kovač i Z. Habuš "UVGI postupak sterilizacije u zdravstvenim ustanovama", Julijano Sokolić "Kulturno-povijesne vrijednosti Lošinja u zdravstvenom turizmu", Jadranka Roša i Goran Ajhner "Šume u funkciji zdravstvenog turizma otoka Lošinja", Ljubiša Postolović "Pitka voda cresko-lošinskog otočja", Jože Barović, Zmago Turk, Karl Lipovec i Dragan Lonžarić "Karl Goričan i Lječilište (groždem) Veli Lošinj u Austro-ugarskoj monarhiji", Jadranka Hofmann "Zaštita okoliša i lokalna poljoprivredna proizvodnja u funkciji zaštite zdravlja stanovništva i razvoja zdravstvenog turizma", Vesna Peharda, Franjo Gruber, Adalbert Stašić, Maja Lenković i Šime Mužić "Liječenje bolesti kože heliomarinoterapijom", Jasminka Smiljanić "Modifikacije kardiovaskularnih čimbenika rizika tijekom programirane rehabilitacije bolesnika s profesionalnim dermatozama", Tatjana Kehler "Projekt Thalasso-wellness centra Opatija", Jasmina Marić "Wellness u zdravstvenom turizmu", Sanja Ćikara "Kaštelanski zaljev i botanički vrt kao cjelogodišnje klimatske stanice za unapređenje zdravlja i poticanja dobrih navika življenja", Žarko Šunjić i Radovan Čepelak "Istraživanje peloida uvale Soline i mogućnosti korištenja u zdravstvenom turizmu", Radovan Čepelak "Analize termomineralnih voda Hrvatske", Žarko Šunjić "Tamjan u liječenju reumatizma", Vedrana Mužić i Anica Fillinich "Prikaz zdravstveno-turističke destinacije Bad Reichenhalla", Goran Ivanišević, Berislav Skupnjak, Darko Vlahović, Ksenija Zaninović, Kristina Bučar i Anamarija Margan "Strategija razvitka zdravstvenoga turizma u Hrvatskoj"

Nakon zajedničkoga ručka u Lječilištu organiziran je stručni izlet po južnomu dijelu otoka Lošinja. U nedjelju, 12. rujna 2004. upriličen je izlet brodom do Ilovika, koji je sudionike Škole očarao svojom ljepotom.

V. PROLJETNI BIOETIČKI SIMPOZIJ HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA "BOLESNIK - PRAVA I OBVEZE"

U petak, 3. lipnja 2005., održan je u Liječničkomu domu u Zagrebu, Šubićeva 9 tradicionalni "V. proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkog zbora" s temom "Bolesnik: prava i obveze". Radove su prikazali vodeći hrvatski stručnjaci za medicinsku etiku i bioetiku koji se bave pitanjima prava i obveza bolesnika. Simpozij, posvećen uspomeni na nedavno preminulu profesoricu Biserku Belicza (1942.-2005.), istaknutu članicu Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a, vodili su profesor Ivan Bakran i primarius Goran Ivanišević, koji su uredili Zbornik radova koji je tiskan uoči Simpozija.

Prof. Zvonimir Kaić (Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu) je prikazao životnu stazu prof. Biserke Belicza. Osvrnuo se na njezin rad u bioetici u kojemu je bila međunarodno poznata i priznata. Prikazao je i nacrt predmeta "Medicinska etika" koji je prof. Belicza sastavila za Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku.

Slijedio je pozdrav predsjednika Zbora, dr. Hrvoja Šobata, koji je nazočio cijelom Simpoziju te sudjelovao u raspravi i oblikovanju zaključaka.

Prof. Ivan Bakran (Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu) je govorio o pojmovima pacijent i bolesnik, koje iako u svakodnevnom govoru poistoznačuju, neki rječnički podaci i zakonske norme razlikuju. Pacijent je širi pojam, naime on može biti i zdrav ukoliko se dijagnostičkim postupkom ne dokaže da je bolestan.

Prof. Željko Reiner (ravnatelj KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu) u svom je radu istaknuo da su velika klinička ispitivanja nedvojbeno dokazala da se neke bolesti (nezarazne poput diabetesa mellitusa tipa 2, kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i nekih zloćudnih bolesti, ali i neke zarazne poput spolno prenosivih) mogu, barem u osoba s povećanim rizikom za te bolesti, spriječiti promjenama načina života te da je općenito prihvaćeno da bolesnici imaju ključnu ulogu u brizi za vlastito zdravlje. Istaknuo je korist mediteranske prehrane, prestanka pušenja i smanjenja tjelesne težine te zaključio da je zdravi život obveza pacijenta. Osobe koje imaju veliki rizik treba uvjeriti da je briga o vlastitom zdravlju itekako njihova odgovornost, a ne samo odgovornost njihova liječnika, zdravstvene službe i zdravstvenih ustanova, ili pak države, a svijest o tome valja uporno promicati.

Pravnica prof. Ksenija Turković (Katedra za kazneno pravo, Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu) je govorila o pravu pacijenta na suodlučivanje prema *Zakonu o zaštiti prava pacijenata*. Ukazala je na čitav niz

propusta učinjenih u spomenutu Zakonu koje bi trebalo što prije ispraviti: pravo pacijenta na obavijesti je istovremeno postavljeno preusko i preširoko, nije se izričito propisalo koje je obavijesti liječnik dužan dati, preširoko se uskratilo pravo na davanje pristanka maloljetnim osobama i osobama s duševnim smetnjama, propustilo se propisati pravo pacijenta na opoziv pristanka, za sve postupke se traži pisani pristanak što je pretjerano, odredba kojom se određuje davanje pristanka invalidnih osoba je diskriminirajuća, uskraćivanje prava na pristanak u slučaju neodgodive medicinske intervencije suprotno je pravu pacijenta na samoodređenje. Na temelju uočenih niza nedostataka u propisima spomenuta *Zakona*, predložen je čitav niz izmjena za njegovo poboljšanje.

Prof. Ante Dražančić (Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a) je prikazao prijelaz paternalističkog odnosa pacijent-liječnik, temeljenog na modelu liječničke dobrotvornosti, na liberalistički model, temeljen na općem ljudskom pravu na slobodu i toleranciju, slobodu volje, jednakost, istinitost, pravednost. Posljedica je, u najizrazitijoj verziji prava bolesnika (patient's empowerment) da pacijent određuje liječenje, a liječnik je samo savjetnik. Prikazana je i odgovornost liječnika-porodničara za štetu nastalu pri liječenju. Predložio je da liječnik informira pacijenticu i predlaže postupke u antenatalnoj skrbi, u prenatalnoj dijagnostici i vođenju poroda, a pacijentica na temelju informiranog izbora i pristanka prihvaća liječenje, uključujući sve potrebne zahvate.

Doktorice stomatologije mr.sc. Ružica Krsnik, mr.sc. Olga Medin-Srkoč i dr. Tamara Srkoč (Hrvatsko društvo za dječju i preventivnu stomatologiju HLZ-a) su govorile da je preventivna i kurativna dječja stomatološka zaštita do 1994. godine bila organizirana u dječjim stomatološkim ordinacijama koje su surađivale s vrtićima i školama. Preventivna se stomatologija provodila po *Programu kompleksne preventive* u trudnica, djece u vrtićima i malim školama, uključujući školsku i srednjoškolsku omladinu. Organizacijom stomatološke djelatnosti 1994. godine ukinute su dječje stomatološke ordinacije i postale polivalentne. Dječja prava na organiziranu preventivu i sustavnu sanaciju su marginalizirana. Usporedba rezultata iz 1992. i 2004. je pokazala da je pokazatelj sanacije zubi četverostruko smanjen.

Prof. Josip Grgurić (Hrvatsko pedijatrijsko društvo HLZ-a) je prikazao zajednički rad s dr.sc. Zorom Zakanj (OB Karlovac) istaknuvši da hospitalizirana djeca predstavljaju posebno osjetljivu skupinu populacije, s velikom mogućnošću razvoja kratkoročnih i dugoročnih posljedica hospitalizacije na zdravlje. Osim provođenja

najvećih medicinskih standarda u skrbi za dijete, važno je poštivati i prava hospitaliziranog djeteta: umanjivanje boli, školovanje i igra djeteta u bolnici, zajednički boravak s roditeljima, ekonomska prava roditelja, pravo na informaciju i djeci i roditeljima, prava kronično bolesne djece i novorođenčadi. U njihovu je ostvarivanju neopodno pomoć šire društvene zajednice.

Prim. Mirjana Nasić (Klinika za očne bolesti, KBC Zagreb) je govorila o principima etike koji su temeljne odrednice morala u procesu liječenja. Oni se, kao i njihovi standardi kodeksi, mijenjaju s društvenim i znanstvenim razvojem i prilagođavaju novim pravilima demokratizacije društva u cjelini. Oftalmološka društva imaju svoje specifične kodekse etike kojima se regulira svakodnevna komunikacija i procesi odlučivanja, kao i informirani pristanak, prava pacijenata i zastupnici, prijenos odgovornosti, komunikacija s javnošću, sukob interesa, klinička istraživanja, nova tehnologija, kolegijalnost, odgovornost postoperativne skrbi, nekompetentni liječnik, komercijalne aktivnosti, kompenzacija, alokacija sredstava, obveze pacijenta, društva i obitelji.

Mr.sc. Nadica Buzina (Psihijatrijska bolnica Vrapče, Zagreb) je prikazala prava osoba s duševnim smetnjama, za koje su dana 1. siječnja 1998. u Republici Hrvatskoj stupila na snagu četiri nova zakona (*Kazneni zakon, Zakon o kaznenom postupku, Zakon o sudovima za mladež i Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama*) koji su bitno promijenili regulaciju svih odnosa između psihijatrije i prava u državi te su u iznimno velikoj mjeri utjecali i na promjene u svakodnevnom praktičnom radu na svim područjima psihijatrijske struke. Za psihijatre je svakako najvažniji *Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama* koji je donesen prvi puta u jednoj državi na teritoriju bivše Jugoslavije. U radu se posebno razmatra prava osoba s duševnim smetnjama kojima je određeno prisilno liječenje sa ciljem prevencije budućeg kriminalnog ponašanja prema odredbama članka 44 *Zakona o zaštiti osoba s duševnim smetnjama*.

Prim. Goran Ivanišević (Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a) je izložio *Kodeks medicinske etike i deontologije HLZ-a* u kojemu su spomenuta široka prava bolesnika, dok su njegove obveze spomenute u članku 2, stavak 12: "Ako se bolesnik, koji je

dobro upoznat sa svojim stanjem i sposoban samostalno odlučivati, ne ponaša sukladno preporukama liječnika glede prevencije i liječenja bolesti, liječniku je iznimno dopušteno takvoj osobi odbiti daljnju skrb, pod uvjetom da ga prethodno uputi na drugog liječnika ili zdravstvenu ustanovu; jednako tako može liječnik postupiti prema bolesniku koji se svjesno ponaša nedolično, uvredljivo ili prijeteći, osim u slučajevima neposredne opasnosti po život bolesnika, kada mu je liječnik obavezan pomoći."

U Zborniku se radova nalazi i rad docentica Ane Peraica-Planinc i Slobodanke Ostojić Kolonić (Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur) u kojemu se iznosi da bolesnik ima pravo biti informiran o svojoj bolesti, o dijagnozi, mogućnostima liječenja, prognozi bolesti, mogućem ishodu liječenja i radnoj sposobnosti za vrijeme liječenja i nakon završenog liječenja. Navodi se da je bolesnik, koji je prihvatio liječenje, obavezan provoditi higijensko-dijetetske mjere i liječenje prema preporukama liječnika te o svakoj mogućoj promjeni u zdravstvenom stanju obavijestiti liječnika. Uspješno je liječenje bolesnika s hematološkom neoplazmom moguće samo kod dobro obavještenog bolesnika koji sudjeluje u odlučivanju o svom liječenju i koji ima povjerenje u svog liječnika.

U Prilogu je objavljen i tekst *Kodeksa medicinske etike i deontologije HLZ-a* iz 2002.

Nakon predavanja vođena je živa rasprava, nakon koje su doneseni sljedeći zaključci:

1. Pojam pacijent i bolesnik nisu istoznačnice. Pacijent je širi pojam jer može biti i zdrav.
2. Obvezati pacijente da provođenjem zdravih stilova života sudjeluju u borbi protiv bolesti.
3. Revidirati "Zakon o zaštiti prava pacijenata" i uskladiti ga s drugim zakonima Republike Hrvatske.
4. Partnerski odnos liječnik - pacijent ne bi smio ugroziti autonomiju liječnika.
5. Stomatološku zaštitu djece do 14 godina vratiti specijalistima dječje i preventivne stomatologije.
6. Poštivati prava djeteta u bolnici.
7. Podržati program humanizacije bolničkoga liječenja djece.
8. Poboľjšati prava osoba s duševnim smetnjama.
9. Stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora obvezna su u svoje kodekse medicinske etike i deontologije ugraditi specifičnosti struke.

G. Ivanišević

HRVATSKI NACIONALNI ODBOR DESETLJEĆA KOSTIJU I ZGLOBOVA - - IZVJEŠĆE ZA 2004. GODINU

Godine 2004. prvi je puta u okviru *Desetljeća kostiju i zglobova*, u organizaciji Hrvatskoga nacionalnog odbora u mjesecu listopadu, a posebice u tjednu *Desetljeća*, od 12. do 20. listopada 2004., održan velik broj struč-

nih i znanstvenih skupova te predavanja i promotivnih akcija za pučanstvo.

Dana 5. listopada 2004. u Multimedijском centru KB "Sestre milosrdnice" je održan mini simpozij "Kri-

žobolja”. Skup su pozdravili doc. Herman, ravnatelj KB “Sestre milosrdnice”, akademik Marko Pećina i prof. Jadranka Morović Vergles u ime Nacionalnoga odbora *Desetljeća*. Predavači su, uz voditeljicu simpozija, prof. Zrinku Jajić, koja je govorila o križobolji i upalnim reumatskim bolestima, bili i prof. Marko Duvnjak “Upalna crijevna bolest”, prof. Zdravko Mandić “Očne manifestacije upalnih reumatskih bolesti kralježnice” i dr. Tomislav Nemčić s temom “Aktivno učešće bolesnika u liječenju - značaj Hrvatske lige protiv reumatizma”. Predstavljena je knjiga “Kronična zdjelčna bol u žena” prof. Ive Jajića i suradnika. Nakon toga su, u organizaciji Hrvatske lige protiv reumatizma, održana predavanja za pučanstvo o temi križobolje u upalnim reumatskim bolestima. Predavači su bili dr.sc. Simeon Grazio i dr. Frane Grubišić, uz uvodnu riječ predsjednika Lige dr. Tomislava Nemčića. Nakon predavanja je vođena diskusija.

Dana 12. listopada 2004. na *Dan artritisa* održan je u velikoj dvorani KB Dubrava stručni skup u organizaciji Hrvatskoga nacionalnog odbora i Centra za gerontologiju ZZJZ grada Zagreba - 132. gerontološka tribina na temu “Reumatoidni artritis i osteoartritis”. Skupu, kojemu je nazočilo više od 200 liječnika, obratio se prof. Velimir Božikov, tajnik Ministarstva zdravstva, prof. Neven Tudorić v.d. predstojnika Klinike za unutarnje bolesti KB Dubrava i akademik Marko Pećina u ime Nacionalnoga odbora. Potom su održana sljedeća predavanja: prof. Jadranka Morović-Vergles “Reumatoidni artritis i osteoartritis”, prim.mr.sc. Spomenka Tomek-Roksandić “Hospitalizacija gerijatrijskih bolesnika oboljelih od reumatskih bolesti u Hrvatskoj”, prof. Nada Čikeš, dekanica Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu “Liječenje reumatoidnog artritisa” i prof. Đurđica Babić-Naglić “Liječenje osteoartritisa”. Na kraju je održan okrugli stol “Lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa koji nisu dostupni (registrirani) u Hrvatskoj”. Uz moderatora okrugloga stola, prof. Božidara Ćurkovića, sudjelovali su (abecednim radom): prof. Đurđica Babić-Naglić, doc. Miroslav Harjaček, prim. dr.sc. Ljubica Matijević-Mašić, prof. Jadranka Morović-Vergles i prim. Spomenka Tomek-Roksandić.

Dan artritisa obilježen je i u KB Osijek (organizator prim.dr. Katica Šram), gdje je doc. Marija Glasnović govorila o osteoartritisu. U KB Split (organizator mr.sc. Dušanka Martinović-Kaliterna) na stručnom sastanku Klinike za unutarnje bolesti govorili su dr. Darko Brnić o novostima u liječenju reumatoidnog artritisa - biološkim lijekovima, a mr.sc. Viktor Čulić o utjecaju reumatoidnog artritisa na klinički tijek i komplikacije ateroskleroze. Predsjednik ogranka Hrvatske lige protiv reumatizma Splitsko-dalmatinske županije, doc. Tonko Vlak je, u okviru obilježavanja “Tjedna Desetljeća kostiju i zglobova - 2004”, održao predavanje studentima stručnoga studija fizikalne terapije Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Splitu o značenju reumatskih bolesti.

Za članove Hrvatske lige protiv reumatizma i Društva reumatičara grada Zagreba te za ostalo pučanstvo u Europskomu su domu, također 12. listopada 2004. održana predavanja. Uvodno je prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan govorila o Desetljeću kostiju i zlobova i osnutku Hrvatskoga nacionalnog odbora te njegovim ciljevima. Potom je prim.mr.sc. Lana Tambić-Bukovac održala predavanje o juvenilnom idiopatskom artritisu, dr. Frane Grubišić o liječenju degenerativnih bolesti zglobova, a prof. Dubravko Orlić o tome kako živjeti s umjetnim kukom. Prof. Orlić je prisutnima podijelio knjigu s istoimenim naslovom, a svi su dobili i glasilo Hrvatske lige protiv reumatizma “Reuma”.

Dana 16. listopada 2004. obilježen je u Klinici za Traumatologiju Zagreb “Dan kralježnice i traume”. Predavači su bili prof. Gojko Buljat “Žrtve prometnih ozljeda”, mr.sc. D. Đurđević, dr.med. “Sigurnosni pojas - zaštita tijela”, prim.dr. Z. Kejla “Trzajne ozljede vrata”, mr.sc. A. Muljačić, dr.med. “Helikopterske hitna pomoć na autoputevima u RH”, prof. M. Stančić “Opasnost hernije diska”, dr. D. Perović “Kada zaštita kralježnične moždine počinje štetiti?!” vft. M. Grubišić “Vježbe mišića kralježnice u održavanju pravilne pokretljivosti i držanja tijela” i dr. D. Kvesić “Ozljede kralježnice u športu”.

Od 15. do 17. listopada 2004. održan je u Hvaru Šesti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Glavna je tema bila seronegativne spondiloartropatije.

Dana 20. listopada 2004., od 10 do 19 sati, na Cvjetnom je trgu (Trgu Petra Preradovića) u Zagrebu, u suorganizaciji s tvrtkom MSD, obilježen *Svjetski dan osteoporoze*. Održane su promotivne akcije i ostale aktivnosti povezane s povećanjem svijesti o problemu osteoporoze u pučanstvu. U šatoru, postavljenom na trgu, članovi su Hrvatske lige za osteoporozu, Hrvatske lige protiv reumatizma i Društva reumatičara za djecu i odrasle Zagreb dijelili tiskovine o osteoporozi, a brojnim je građanima na ultrazvučnom aparatu (zahvaljujući tvrtki MDS) izmjerena gustoća koštane mase. Za svaku je pohvalu bila angažiranost članova Hrvatske lige protiv reumatizma koji su dežurali u šatoru, a to su sljedeći članovi: Kolman Martin, Fiorencis Dubravka, Somrak Nada, Šimunović Antonija, Budrovčan Nada, Smolčić Marija, Vukelja Dunja, Potočnjak Marija, Bernardić Marica, Kramarić Zlata, Savić Vesna i Kovač Zdenka. U 17 h u KIC-u je održana konferencija za tisak u kojoj su sudjelovali prof. Božidar Ćurković, prof. Mirko Koršić i prof. Jadranka Morović-Vergles uz voditeljicu gđu. Helgu Vlahović-Brnobić.

Isti je dan u Splitu, u organizaciji ogranka Hrvatske lige protiv reumatizma Splitsko-dalmatinske županije (organizator doc. Tonko Vlak), dr. Tinka Roje održala predavanje za pučanstvo o osteoporozi. Tijekom mjeseca listopada ogranak Hrvatske lige protiv reumatizma Istarske županije (organizator: dr. Vlasta Urban-Tripović) je

proveo akciju besplatnog mjerenja gustoće kostiju ultrazvučnom denzitometrijom. Osobe kojima je mjerena gustoća bili su muškarci koji su ispunili upitnik. Njihovi će rezultati merenja poslužiti za daljnja istraživanja osteoporoze u muškaraca. Osim u Puli, mjerenja su izvršena u Pićanu, Fažani, Labinu i Medulinu.

Dana 23. listopada 2004. u hotelu Westin u Zagrebu je održan stručni skup o osteoporozi. Gosti predavači bili su eminentni svjetski stručnjaci profesori Richard Eastell, David Hosking i David M. Reid - svi iz Velike Britanije, a uz njih su govorili i naši liječnici dr.sc. Zlatko Giljević i profesori Mirko Koršić, Velimir Šimunić i Slobodan Vukičević. Organizatori su bili Hrvatsko društvo za osteoporozu i Hrvatsko društvo za kalcificirana tkiva, uz potporu Hrvatskoga društva za postmenopauzu, Hrvatskoga društva za ginekološku endokrinologiju i Hrvatskoga ortopedskog društva.

Tijekom listopada brojni su liječnici (prof. Božidar Ćurković, doc. Miroslav Harjaček, prof. Zrinka Jajić, prim. Katica Šram, prof. Jadanka Morović-Vergles, akademik Marko Pećina, dr. Vlasta Urban-Tripović i drugi) sudjelovali u radio i televizijskom emisijama (RVG, obrazovni program i I program Hrvatskoga radija, Radio Osijek, Radio Labin, TV Nova i dr.) i govorili o reumatskim bolestima.

Kao što je vidljivo 2004. godina je bila značajna glede institucionaliziranja djelovanja u okviru *Desetljeća kostiju i zglobova*, a aktivnosti su, napose tijekom mjeseca listopada, bile opsežne i vrlo kvalitetne. Vjerujemo da će aktivnosti u sljedećoj 2005. godini biti još bogatije.

za Hrvatski Nacionalni odbor
Desetljeća kostiju i zglobova
prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

NOVI PRIRUČNICI ZA BOLESNIKE HRVATSKE LIGE PROTIV REUMATIZMA

Hrvatska liga protiv reumatizma sa sjedištem u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB Sestre milosrdnice u Zagrebu, Vinogradska 29, objavila je dva nova korisna priručnika:

Dr.sc. Simeon Grazio, dr. Frane Grubišić. *Alterna-*

tivno i komplementarno liječenje reumatoloških bolesnika. Priručnik za bolesnike. Zagreb. 2004:(I-II),1-52.

Dr.sc. Simeon Grazio, Mateja Znika, vft. *Vodič sigurnog vježbanja za osobe s reumatskim bolestima. Priručnik za bolesnike. Zagreb. 2004:(I-IV),1-108.*

PRIRUČNICI ZA BOLESNIKE DRUŠTVA REUMATIČARA ZA DJECU I ODRASLE, ZAGREB

Društvo reumatičara za djecu i odrasle iz Zagreba, sa sjedištem u DZ "Medveščak", Laginjina 16 izdalo je sljedeće knjižice, koje će biti korisne bolesnicima, kojima su i namijenjene:

Dr.sc. Branimir Anić, prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan. *Polimijalgija reumatika. Priručnik za bolesnike. 2003:(I-III),1-22.*

Dipl.ing. Irena Martinis, prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles. *Prehrana u reumatoidnom artritisu. Priručnik za bolesnike. 2003:(I-III),1-18.*

Prim.mr.sc. Lana Tambić-Bukovac, prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan. *Juvenilne spondiloartropatije. Priručnik za bolesnike. 2003:(I-II),1-35.*

Prim.mr.sc. Lana Tambić-Bukovac, prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan. *Juvenilni idiopatski artritis. Priručnik za bolesnike. 2003:(I-II),1-30.*

Mr.sc. Porin Perić, doc.dr.sc. Branimir Anić. *Osteoartritis koljena. Priručnik za bolesnike. 2004:(I-III),1-21.*

Mr.sc. Porin Perić, doc.dr.sc. Branimir Anić. *Osteoartritis kuka. Priručnik za bolesnike. 2004:(I-II),1-23.*

Mr.sc. Porin Perić, prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan. *Osteoporoza. Priručnik za bolesnike. 2004:(I-III),1-33.*

Prim.mr.sc. Goran Ivanišević. *Prirodni ljekoviti toplični činitelji. Priručnik za bolesnike. 2004:(I-V),1-40.*

Dubravko Orlić, Slaven Letica, glavni urednici

VODEĆI HRVATSKI LIJEČNICI

Zagreb: Institut za vrednovanje i promicanje znanstvenih i stručnih postignuća. 2004:1-828.

Povodom 130 godina djelovanja Hrvatskoga liječničkog zbora objelodanjena je u Zagrebu ova, u svakomu pogledu velika knjiga, kako prostornom veličinom, tako i težinom i opsežnošću. Knjiga je bila svečano predstavljena u koncertnoj dvorani *Vatroslav Lisinski* u Zagrebu, u listopadu 2004. godine

Nakon izdavanja *Tko je tko u hrvatskoj medicini* prije deset godina osjećala se potreba za novim, sveobuhvatnijim djelom. Upravo je u tomu pogledu ova knjiga najbolje ispunila svoju zadaću. U njoj je sakupljena najveća zbirka imena liječnika, kao i podataka koje danas možemo doznati o istaknutim hrvatskim liječnicima. Osim općih podataka, tu se nalaze i oni o njihovoj stručnoj i znanstvenoj djelatnosti, radovima, karijeri, hobijima.

Knjiga započinje esejem prof. Dubravka Orlića "130 godina djelovanja Hrvatskog liječničkog zbora" u

kojemu je osvijetljena prošlost te najstarije hrvatske liječničke udruge. Slijedi tekst prof. Slavena Letice "Liječnička profesija danas" u kojemu je prikazan i fenomen nesretnih liječnika. Potom su na šest stranica popisane korištene kratice.

Glavni je dio knjige podijeljen abecednim redom u 32 poglavlja. Prvi je spomenut liječnik Aberle, Miroslav, a posljednja Žužul, Snježana. Na kraju knjige slijedi popis Stručnih društava, sekcija i klubova Hrvatskoga liječničkog zbora.

Kao i u svakom djelu, tako i ovdje ne nalazimo uvrštene one za koje mislimo, objektivnosti radi, da su trebali biti prikazani. Razlozi tomu su vjerojatno mnogostruki. Mnogi se nisu odazvali pozivu urednika iz raznoraznih razloga, a vjerojatno neki nisu ni pozvani. Uvršteni su neki umirovljeni liječnici, dok su izostavljeni mnogi

drugi istaknuti umirovljeni liječnici.

Od ministara zdravstva, u knjizi nalazimo životopise Andrije Hebranga, Juraja Njavre, Ane Stavljenič-Rukavina, Andre Vlahušića i Nevena Ljubičića. Od predsjednika Zbora nalazimo u knjizi životopise Mirka Gju-

rašina i Dubravka Orlića, kao i predsjednika Komore Hrvoja Miniga.

Sve u svemu knjigu preporučamo za svaku liječničku knjižnicu, s nadom da će nam pomoći u stjecanju uvida u stručnu i znanstvenu vrijednost spomenutih liječnika.

Željko Poljak, urednik

HRVATSKA LIJEČNIČKA KOMORA 1903.-1995.-2005.

Spomen-knjiga u povodu desete obljetnice obnove Hrvatske liječničke komore

Deseta obljetnica obnove Hrvatske liječničke komore svečano je proslavljena, među ostalim, i izdavanjem CD-a i prigodne knjige koju je uredio profesor Željko Poljak. Knjiga je podijeljena u tri dijelu. U prvomu dijelu *Povijesni pregled* nalazimo sljedeće članke: Ivica Vučak "Liječničke komore u Dalmaciji od 1903. do 1946. godine" i "Dužnosnici u liječničkim komorama Dalmacije", Vladimir Dugački "Liječnička komora u Zagrebu od 1923. do 1946. godine", Egidio Čepulić "Hrvatska liječnička komora od 1995. do 2003. godine", Hrvoje Minigo "Hrvatska liječnička komora od 2003. do 2005. godine", Nedjeljko Ivančević "Pravni položaj Hrvatske liječničke komore od 1945. do 2005. godine" i Željko Poljak "Staleška glasila hrvatskih liječnika od 1908. do 2005. godine".

U drugomu su dijelu knjige prikazana tijela Komore i njihov rad nakon obnove 1995. godine. Tu su članci: Božidar Vrhovac i Mirjana Sabljarić-Matovinović "Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju od 1995. do 2005. godine", Zlatko Domljan i Hrvoje Minigo "Povjerenstvo za stručna pitanja od 1995. do 2003. godine", Zlatko Domljan "Povjerenstvo za stručni nadzor od 1995. do 1999. godine", Mirko Gjurašin "Povjerenstvo za stručni nadzor od 26. lipnja 1999. do 1. travnja 2005. godine", Ljiljana Randić "Povjerenstvo za medicinsku izobrazbu liječnika od 1999. do veljače 2005. godine", Slavko Lovasić "Povjerenstvo za pitanja liječnika u ugovornom odnosu s HZZO-om od 1999. do 2003. godine", Dragomir Petric "Povjerenstvo za primarnu zdravstvenu zaštitu i javno-zdravstvenu djelatnost od lipnja

2003. do 2005. godine", Zlatko Houra "Povjerenstvo za staleška pitanja liječnika zaposlenih u državnim ustanovama do 2003. godine", Dubravko Furlan "Povjerenstvo za specijalističku i bolničku djelatnost", Milan Blažević "Povjerenstvo za privatnu praksu", Vjekoslav Mahovlić "Povjerenstvo za financijska pitanja i riznica Komore", Egidio Čepulić i Maja Lacković "Povjerenstvo za međunarodnu suradnju", Pejo Samardžić "Sud Komore I. stupnja od 1999. do 2003. godine", Šime Mihatov "Sud Komore II. stupnja od 1996. do 2003. godine", Radmila Rumek-Črne i Sunčana Roksandić "Sud Hrvatske liječničke komore - pravni aspekt" i (Ivančica Cafuta) "Dužnosnici Komore od 1995. godine".

U Prilozima su reproducirani govor Gjüre Vranešića "Diktatura birokracije nad zdravstvenom zaštitom" održan 13. listopada 1933. na izvanrednoj mjesečnoj skupštini Zbora i članak Ivana Haslingera "Glavarina - izrabljivanje liječničkog staleža" iz 1914. godine. Slijede dva članka o predradnjama za osnivanje Komore 1995. godine i osnivačke skupštine Komore 1995. godine. Reproducirani su i "Deklaracija Prvog općeg sabora hrvatskih liječnika o zaštiti dostojanstva hrvatskih liječnika" i "Kodeks medicinske etike i deontologije Hrvatske liječničke komore iz 2003. godine".

Knjiga je lijepo ilustrirana različitim službenim fotografijama u boji, kao i reprodukcijama umjetničkih djela. Na kraju knjige prirodno je bilo objaviti i popis svih članova Komore, koji je nažalost izostao.

G. Ivanišević

OSOBNE VIJESTI

Na godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora, održanoj 26. veljače 2005., naši su dugogodišnji članovi nagrađeni najvišim priznanjima: prim.mr.sc.

Želimir Maštrović je izabran za začasnoga člana Zbora dok je prof.dr.sc. Božidar Ćurković dobio nagradu "Ladislav Rakovac". Redakcija čestita nagrađenima!

VII. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA 7th ANNUAL CONGRESS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

Rovinj, 14.-16. listopada 2005.

Organizator

Hrvatski liječnički zbor - Hrvatsko reumatološko društvo

Organizacijski odbor

Predsjednik

Božidar Ćurković

Tajnik

Goran Ivanišević

Blagajnik

Porin Perić

Članice

Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Zrinka Jajić, Blanka Matanović, Iva Žagar

Mjesto održavanja i smještaj

Rovinj - hotel Eden

Teme

OSTEOARTRITIS

BUBREG U REUMATSKIM BOLESTIMA

SLOBODNA PRIOPĆENJA

Sažetak (koji sadrži naslov rada na hrvatskom i engleskom jeziku, ime i prezime autora, naziv i adresu ustanove, kratki opis problema-svrhe rada, materijal i metodu, bitne rezultate po mogućnosti brojčano izražene i osnovne zaključke, kao i 3-5 ključnih riječi) na disketi u Word formatu (do 25 redaka s po 80 znakova u svakom, uključujući razmake, sa slovima veličine 12 točaka, font Times New Roman) i jedan računalni ispis, molimo poslati najkasnije do 1. rujna 2005. na adresu:

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

prim.dr. Goran Ivanišević

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

ili na e-mail: g_ivanisevic@hotmail.com

Kotizacija iznosi 500,00 kuna i uplaćuje se na kunski žiro račun Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb u Zagrebačkoj banci br. 2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-25,

ili devizni žiro račun br. 2360000-1000000013, 70300-840-3271676 s pozivom na broj 268-25

sa svrhom doznake Rovinj 2005. ili prilikom registracije u dane održavanja Kongresa.

Sudjelovanje na Kongresu boduje se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore!

Obavijesti i dopisivanje

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

tel./fax: 01 2421858 (prof. Ćurković)

tel.: 01 2388166 (prim. Ivanišević)

tel.: 01 2388173 (dr. Perić)

Smještaj i prijevoz

tel.: 01 4811155 (gospođa Mirjana Horvat)

VIth European Lupus Meeting

3.-5. ožujka 2005.

Royal College of Physicians

London, Engleska

Kontakt:

Julia Kermode

Conference Organizer

British Society of Rheumatology

E-mail: Julia@Rheumatology.org.uk

Trinaesti intenzivni tečaj primijenjenje epidemiologije za reumatologe

7.-11. ožujka 2005.

Manchester, Engleska

Nije potrebno prethodno iskustvo u epidemiologiji.

Tečaj ograničen na 20 polaznika.

Kontakt:

Ms. Lisa McClair

ARC Epidemiology Unit

University of Manchester

Oxford Road

Manchester M13 9PT, Engleska

Tel.: +44 161 2755993

Fax: +44 161 2755043

Email: Lisa.mcclair@man.ac.uk

International Society for the Study of the Lumbar Spine Instructional Course Controversies in diagnosis and treatment of lumbar spinal conditions

27.-28. ožujka 2005.

Nairobi, Kenija

Kontakt:

Shirley Fitzgerald

2075 Bayview Avenue

Room MG323

Toronto, Ontario M4N 3M5, Canada

Tel.: +1 416 4804833

Fax: +1 416 4806055

Email: shirley.fitzgerald@sw.ca

Godišnji sastanak

Britanskoga reumatološkog društva

19.-22. travnja 2005.

Birmingham, Engleska

Zajednički sastanak

s Njemačkim reumatološkim društvom.

Kontakt:

BSR

41 Eagle Street

London WC1R4TL, Engleska

Tel.: +44 20 72423313

Fax: +44 20 72423277

EULAR kongres 2005.

8.-11. lipnja 2005.

Beč, Austrija

Kontakt:

EULAR tajništvo

Tel.: +41 1 3839690

Fax: +41 1 3839810

E-mail: secretariat@eular.org

Web: <http://www.eular.org/eular2005>

Šesti europski kongres o kliničkim i ekonomskim aspektima osteoporoze i osteoartritisa

15.-18. ožujka 2006.

Beč, Austrija

Tajništvo i kontakt:

YP Communication

Boulevard G. Kleyer, 108

4000 Liège, Belgija

Tel.: +32 4 2541225

Fax: +32 4 2541290

E-mail: yolande@piettecommunication.com

Web: <http://vienna.piettecommunication.com>

6. srednjeeuropski reumatološki kongres

4.-6. svibnja 2006.

Bled, Slovenija

Teme:

reumatska polimialgija, spondiloartropatije, endokrine promjene u autoimunim bolestima, pro i protuupalni mehanizmi u kroničnoj upali, epidemiologija osteoporoze i s njima povezanih fraktura, MR u reumatskim bolestima.

Rok za slanje sažetaka:

31. siječnja 2006.

Organizatori:

Reumatološka društva Austrije, Češke Republike, Mađarske, Poljske, Slovačke i Slovenije

Kotizacija:

180 EURA za sudionike iz zemalja organizatora

250 EURA za ostale zemlje

Informacije i registracija:

<http://cecr.revma.net>

EULAR kongres 2006.

21.-24. lipnja 2006.

Amsterdam, Nizozemska

EULAR kongres 2007.

13.-16. lipnja 2007.

Barcelona, Španjolska

EULAR kongres 2008.

11.-14. lipnja 2008.

Pariz, Francuska