

REUMATIZAM

Volumen 54

Broj 2

Godina 2007.



UDK 616-002.77:061.2(497.13-25)(0)“540.2”

ISSN 0374-1338

Izdavač - Publisher
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

REUMATIZAM

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

Urednici - Editors

Drago Čop (1954.-1963.) ♦ Theodor Dürriegl (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 Dürriegl, Miljenko Grgić, Ivo Jajić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Demetrova 18 ♦ 10000 Zagreb

UPUTE AUTORIMA

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, 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

g_ivanisevic@hotmail.com

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

Cijeli tekst u Word formatu s priložima treba poslati na 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.

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.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Svaka TABLICA, pisana na posebnom listu papira, sadrži naziv rada, redni broj i naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Tablica mora biti pregledna i jednostavna.

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 slika 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: Dürriegl 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*. Magistarski rad. 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. Autor je obavezan uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljuju redosljedom prispjeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim priložima 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 54

Broj 2

Godina 2007.

DEVETI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Split, 19.-21. listopada 2007.

Organizator: *Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a*

Mjesto održavanja: *Hotel Le Meridien Lav, Split*

Organizacijski odbor

Predsjednica: *Đurđica Babić-Naglić*

Tajnik: *Goran Ivanišević*

Blagajnik: *Porin Perić*

Članovi: *Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Zrinka Jajić*

Mjesni organizacijski odbor

Predsjednik: *Goran Ivanišević*

Tajnik: *Ivor Ivanišević*

Članice: *Kristina Kovač Durmiš, Iva Žagar*

SADRŽAJ

CONTENTS

PROGRAM	5	PROGRAMME
PREDAVANJE U SPOMEN DRAGE ČOPA <i>Miroslav Harjaček</i>		DRAGO ČOP MEMORIAL LECTURE <i>Miroslav Harjaček</i>
Reumatske bolesti u djece - per aspera ad astra	11	Pediatric rheumatic diseases - per aspera ad astra
UVODNA PREDAVANJA <i>Božidar Ćurković</i>		INTRODUCTORY LECTURES <i>Božidar Ćurković</i>
Epidemiologija boli	24	The pain epidemiology
<i>Jadraka Morović-Vergles</i>		<i>Jadraka Morović-Vergles</i>
Patofiziologija kronične boli	28	The pathophysiology of chronic pain
<i>Đurđica Babić-Naglić</i>		<i>Đurđica Babić-Naglić</i>
Dijagnostika kronične mišićnokoštane boli	32	The diagnostics of chronic musculoskeletal pain
<i>Simeon Grazio</i>		<i>Simeon Grazio</i>
Nefarmakološko liječenje mišićnokoštane boli	37	Non-pharmacological treatment of musculoskeletal pain
<i>Tonko Vlak</i>		<i>Tonko Vlak</i>
Farmakološko liječenje boli	49	Pharmacotherapy of pain
<i>Sanja Popović-Grlje</i>		<i>Sanja Popović-Grlje</i>
Tuberkuloza i anti-tnfa terapija	54	Tuberculosis and anti-tnfa therapy
<i>Adriana Vince, Davorka Dušek</i>		<i>Adriana Vince, Davorka Dušek</i>
Imunosupresija i virusne infekcije u reumatskim bolestima	58	Immunosuppression and viral infections in rheumatic diseases

<i>Mirando Mrsić</i> Liječenje febrilnog imunosuprimiranog bolesnika	63	<i>Mirando Mrsić</i> The treatment of febrile immunosupprimated patient
SPONZORIRANA PRIOPĆENJA		SPONSORED COMMUNICATIONS
<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Uspješnost liječenja leflunomidom (Arava®) u bolesnika s reumatoidnim artritisom	67	<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Leflunomide (Arava®) in the treatment of rheumatoid arthritis
<i>Jadranka Morović-Vergles,</i> <i>Duška Martinović-Kaliterna</i> Etanercept (Enbrel®) - naša iskustva	69	<i>Jadranka Morović-Vergles,</i> <i>Duška Martinović-Kaliterna</i> Etanercept (Enbrel®) - our experiences
<i>Srđan Novak</i> Uloga limfocita B u patogenezi reumatoidnog artritisa	71	<i>Srđan Novak</i> The role of B-lymphocytes in pathogenesis of rheumatoid arthritis
<i>Branimir Anić</i> Rituksimab (Mabthera®) - novi pristup u terapiji reumatoidnog artritisa	72	<i>Branimir Anić</i> Rituximab (Mabthera®) - new approach in treatment of rheumatoid arthritis
<i>Mira Fingler</i> Vrijeme je za opioide	74	<i>Mira Fingler</i> It is time for opioids
<i>Zoja Gnjidić</i> Novi hijaluronan (Suplasyn®) u Hrvatskoj	75	<i>Zoja Gnjidić</i> New hyaluronan (Suplasyn®) in Croatia
<i>Jadranka Morović-Vergles, Simeon Grazio</i> Racionalno farmakološko liječenje boli u seronegativnim spondiloartritisima	77	<i>Jadranka Morović-Vergles, Simeon Grazio</i> Rational pharmacotherapeutic pain treatment in seronegative spondyloarthropathies
<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Meloksikam (Movalis®)	81	<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Meloxicam (Movalis®)
<i>Srđan Novak</i> Stroncij ranelat (Osseor®) - jedinstveni dvostruki mehanizam djelovanja - fiziološko liječenje kosti kao živog tkiva	83	<i>Srđan Novak</i> Strontium ranelate (Osseor®) - unique double mechanism - physiologic bone treatment as live tissue
<i>Branimir Anić</i> Rizedronat (Actonel®) - od randomiziranih kliničkih ispitivanja do stvarnog života	85	<i>Branimir Anić</i> Risedronate (Actonel®) - from randomized clinical trials to real life
<i>Darko Kaštelan, Tonko Vlak</i> Djeluje li ibandronat (Bonviva®) na nevertebralne prijelome?	87	<i>Darko Kaštelan, Tonko Vlak</i> Does ibandronate (Bonviva®) have an impact on non-vertebral fractures?
<i>Simeon Grazio, Jadranka Morović-Vergles</i> Alendronat i D vitamin (Fosavance®): perzistencija, adherencija i značaj D vitamina	89	<i>Simeon Grazio, Jadranka Morović-Vergles</i> Alendronate and vitamin D (Fosavance®): persistence, adherence and importance of vitamin D
<i>Tonko Vlak, Ljubica Labar,</i> <i>Goran Šapina, Anela Novak, Marina Šabić</i> Utjecaj teriparatida (Forteo®) na incidenciju boli u križima kod žena s postmenopausalnom osteoporozom	93	<i>Tonko Vlak, Ljubica Labar,</i> <i>Goran Šapina, Anela Novak, Marina Šabić</i> The influence of teriparatide (Forteo®) on low back pain incidence in postmenopausal osteoporotic woman
SAŽECI SLOBODNIH PROPĆENJA	96	ABSTRACTS OF FREE COMMUNICATIONS
KAZALO AUTORA	110	INDEX OF AUTHORS
DODATAK		APPENDIX
Članovi Hrvatskoga reumatološkog društva	111	Members of Croatian Society for Rheumatology

DEVETI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Split, 19.-21. listopada 2007.

Petak, 19. listopada 2007.

16:00-19:00 *Prijava sudionika*

FARMAKOTERAPIJA UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

17:00-18:50 *Sponzorirana predavanja*

Moderator: Đurđica Babić-Naglić

Duška Martinović Kaliterna

USPJEŠNOST LIJEČENJA LEFLUNOMIDOM (ARAVA®)
U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM
LEFLUNOMIDE (ARAVA®) IN THE TREATMENT
OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles, Duška Martinović Kaliterna
ETANERCEPT (ENBREL®) - NAŠA ISKUSTVA
ETANERCEPT (ENBREL®) - OUR EXPERIENCES

Srđan Novak

ULOGA LIMFOCITA B U PATOGENEZI REUMATOIDNOG ARTRITISA
THE ROLE OF B-LYMPHOCYTES IN PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Branimir Anić

RITUKSIMAB (MABTHERA®) - NOVI PRISTUP
U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA
RITUXIMAB (MABTHERA®) - NEW APPROACH
IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

19:00-19:15 *Otvorenje Kongresa*

19:15-20:00 *Predavanje u spomen Drage Čopa*

Miroslav Harjaček

REUMATSKE BOLESTI U DJECE - PER ASPERA AD ASTRA
PEDIATRIC RHEUMATIC DISEASES - PER ASPERA AD ASTRA

20:00 *Domjenak*

Subota, 20. listopada 2007.

8:00-12:00 *Prijava sudionika*

BOL U REUMATSKIM BOLESTIMA PAIN IN RHEUMATIC DISEASES

8:30-10:00 *Uvodna predavanja*

Moderatori: Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković

Božidar Ćurković

EPIDEMIOLOGIJA BOLI
THE PAIN EPIDEMIOLOGY

Jadranka Morović-Vergles

PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNE BOLI
THE PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC PAIN

Durđica Babić-Naglić
DIJAGNOSTIKA KRONIČNE MIŠIĆNOKOŠTANE BOLI
THE DIAGNOSTICS OF CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN

Simeon Grazio
NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE
MIŠIĆNOKOŠTANE BOLI
NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT
OF MUSCULOSKELETAL PAIN

Tonko Vlák
FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI
PHARMACOTHERAPY OF PAIN

FARMAKOTERAPIJA BOLI
PHARMACOTHERAPY OF PAIN

10:00-11:00 *Sponzorirana predavanja*
Moderatori: Durđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković

Mira Fingler
VRIJEME JE ZA OPIOIDE
IT IS TIME FOR OPIOIDS

Zoja Gnjidić
NOVI HIJALURONAN (SUPLASYN®) U HRVATSKOJ
NEW HYALURONAN (SUPLASYN®) IN CROATIA

Jadranka Morović-Vergles, Simeon Grazio
RACIONALNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI
U SERONEGATIVNIM SPONDILOARTRITISIMA
RATIONAL PHARMACOTHERAPEUTIC PAIN TREATMENT
IN SERONEGATIVE SPONDYLOARTHROPATHIES

Dušanka Martinović Kaliterna
MELOKSIKAM (MOVALIS®)
MELOXICAM (MOVALIS®)

11:00-11:30 *Stanka*

FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE
PHARMACOTHERAPY OF OSTEOPOROSIS

11:30-13:30 *Sponzorirana predavanja*
Moderator: Božidar Ćurković

Srđan Novak
STRONCIJ RANELAT (OSSEOR®) - JEDINSTVENI DVOSTRUKI
MEHANIZAM DJELOVANJA - FIZIOLOŠKO LIJEČENJE KOSTI KAO ŽIVOG TKIVA
STRONTIUM RANELATE (OSSEOR®) - UNIQUE DOUBLE MECHANISM
- PHYSIOLOGIC BONE TREATMENT AS LIVE TISSUE

Branimir Anić
RIZEDRONAT (ACTONEL®) - OD RANDOMIZIRANIH KLINIČKIH ISPITIVANJA
DO STVARNOG ŽIVOTA
RISEDRONATE (ACTONEL®) - FROM RANDOMIZED CLINICAL TRIALS
TO REAL LIFE

Darko Kaštelan, Tonko Vlák
DJELUJE LI IBANDRONAT (BONVIVA®)
NA NEVERTEBRALNE PRIJELOME?
DOES IBANDRONATE (BONVIVA®)
HAVE AN IMPACT ON NON-VERTEBRAL FRACTURES?

Simeon Grazio, Jadranka Morović-Vergles
ALENDRONAT I D VITAMIN (FOSAVANCE®):
PERZISTENCIJA, ADHERENCIJA I ZNAČAJ D VITAMINA
ALENDRONATE AND VITAMIN D (FOSAVANCE®):
PERSISTENCE, ADHERENCE AND IMPORTANCE OF VITAMIN D

13:30-14:30 *Domjenak*

14:30-15:30 *Odmor*

IMUNOSUPRESIJA I INFEKCIJA U REUMATSKIM BOLESTIMA
IMMUNOSUPPRESSION AND INFECTION IN RHEUMATIC DISEASES

15:30-16:30 *Uvodna predavanja*

Moderatori: Jadranka Morović-Vergles, Branimir Anić

Sanja Popović-Grle

TUBERKULOZA I ANTI-TNF α TERAPIJA
TUBERCULOSIS AND ANTI-TNF α THERAPY

Adriana Vince

IMUNOSUPRESIJA I VIRUSNE INFEKCIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA
IMMUNOSUPPRESSION AND VIRAL INFECTIONS IN RHEUMATIC DISEASES

Mirando Mrsić

LIJEČENJE FEBRILNOG IMUNOSUPRIMIRANOG BOLESNIKA
THE TREATMENT OF FEBRILE IMMUNOSUPPRESSED PATIENT

OSTEOPOROZA BOLI
OSTEOPOROSIS HUTRTS

16:40-17:20 *Sponzorirano predavanje*

Tonko Vlak, Ljubica Labar,
Goran Šapina, Anela Novak, Marina Šabić
UTJECAJ TERIPARATIDA (FORTEO®)
NA INCIDENCIJU BOLI U KRIŽIMA
KOD ŽENA S POSTMENOPAUZALNOM OSTEOPOROZOM
THE INFLUENCE OF TERIPARATIDE (FORTEO®)
ON LOW BACK PAIN INCIDENCE
IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROTIC WOMAN

17:20-17:40 *Stanka*

SLOBODNA PRIOPĆENJA
FREE COMMUNICATIONS

17:40-19:30 *Slobodna priopćenja (do 5 minuta)*

Voditelj: Zoja Gnjidić

Suada Mulić, Hajrija Selesković, Nedima Kapidžić-Bašić,
Drago Antić, Mario Križić, Damir Sabitović, Fejzo Džafić,
Zumreta Kušljagić, Fahir Baraković, Nataša Križić, Alma Hajdarović
DIJAGNOSTIČKA ULOGA ANTITIJELA NA ANTICITRULINSKI PROTEIN (ANTI-CCP)
U PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM
THE DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CCP ANTIBODIES
IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna, Dragan Ljutić
TOPOIZOMERAZA I - SEROLOŠKI MARKER PROGRESIJE
KONTRAKTURA ZGLOBOVA RUČJA U BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM
TOPOISOMERASE I - SEROLOGICAL MARKER OF DIGITAL JOINT
CONTRACTURES PROGRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić
DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA IZMEĐU PSORIJATIČNOG
I ANKILOZANTNOG SPONDILITISA U MUŠKARACA NA TEMELJU
KVANTITATIVNE DERMATOGLIFSKJE ANALIZE DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA
DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS BETWEEN PSORIATIC AND ANKYLOSING
SPONDYLITIS IN MEN USING QUANTITATIVE DERMATOGLYPHIC
ANALYSIS OF DIGITOPALMAR COMPLEX

Marijana Pervan, Kristina Potočki, Maja Prutki
PROCJENA RANE DIJAGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI
ARTROSONOGRAFIJE ZGLOBOVA ŠAKA
U BOLESNIKA S REUMATSKIM TEGOBAMA
THE EVALUATION OF EARLY DIAGNOSTIC VALUE
OF ARTHROSONOGRAPHY OF THE HANDS
IN PATIENTS WITH RHEUMATIC SYMPTOMS

Kristina Kovač Durmiš, Đurđica Babić-Naglić, Bojana Dalbelo Bašić,
Božidar Čurković, Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar, Goran Ivanišević
INTENZITET BOLI U BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM,
POLIARTRITISOM I SPONDILOARTRITISOM
PAIN INTENSITY IN OSTEOARTHRITIS, POLYARTHRITIS
AND SPONDYLARTHRITIS PATIENTS

Tomislav Badel, Miljenko Marotti, Ladislav Krapac, Jadranka Keros, Ivan Krolo
OSTEOARTRITIS TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA
- KLINIČKA I RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA
OSTEOARTHRITIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT
- CLINICAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS

Marija Graberski Matasović, Ana Aljinović, Maja Paar Puhovski.
Mirka Jakšić, Maja Šafar, Sanda Dubravčić-Šimunjak, Sanja Sarta
UTJECAJ STABILIZACIJSKIH VJEŽBI
NA BOL I OPĆI FUNKCIONALNI STATUS BOLESNIKA
THE EFFECT OF STABILISATION EXERCISES
ON PAIN AND PATIENTS' GENERAL FUNCTIONAL STATUS

Dževad Džananović, Nedima Kapidžić-Bašić, Ešref Bećirović,
Šahza Kikanović, Emir Halilbegović, Asja Hotić Hadžiefendić, Lejla Aščerić
MJESTO FIZIKALNE TERAPIJE
U TRETMANU TEŠKIH FORMI OSTEOARTRITISA KOLJENA
THE ROLE OF PHYSICAL THERAPY
IN TREATMENT OF SEVERE FORMS OF OSTEOARTHRITIS OF KNEE

Tomislav Nemčić, Frane Grubišić, Simeon Grazio
ANALGETSKI UČINAK ELEKTROMAGNETOTERAPIJE
U BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA - PILOT STUDIJA
ANALGETIC EFFECT OF PULSED ELECTROMAGNETIC FIELDS
IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS - PILOT STUDY

Božidar Egić, Zlatica Zlatica Vezmar, Zorica Pekić-Husak, Stojanka Lukačin
MANUALNA TERAPIJA I INTRAMUSKULARNA STIMULACIJA
U LIJEČENJU KRONIČNE BOLI MIŠIČNOKOŠTANOG SUSTAVA
MANUAL THERAPY AND INTRAMUSCULAR STIMULATION
IN CHRONIC PAIN TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM

Rajko Pavlović, Stanko Belina, Nadica Jačmenica, Darija Granec
NAŠA ISKUSTVA U PRIMJENI LOKALNIH INFILTRACIJA
POD KONTROLOM ULTRAZVUKA U BOLESTI MIŠIČNOKOŠTANOG SUSTAVA
OUR EXPERIENCES IN ULTRASOUND-CONTROLLED APPLICATION
OF LOCAL INFILTRATIONS IN MUSCULOSKELETAL DISEASES

Tomislav Kranjčec, Carmen Pichot Pla
ISKUSTVA S BUPRENORFINOM (TRANSTEC®)
U LIJEČENJU MIŠIĆNOKOŠTANE BOLI U AMBULANTI ZA BOL U BARCELONI
EXPERIENCES WITH BUPRENORFINE (TRANSTEC®) IN TREATMENT
OF MUSCULOSKELETAL PAIN IN DISPENSARY FOR PAIN IN BARCELONA

Sylejman Rexhepi, Mjellma Rehxepe
LIJEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA
KOMBINIRANOM TERAPIJOM S METOTREKSATOM
TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS
USING COMBINED THERAPY WITH METOTREXATE

Daniela Marasović Krstulović, Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Mislav Radić
NAJČEŠĆE OPAŽENE NUSPOJAVE ANTI-TNF α LIJEKOVA - NAŠA ISKUSTVA
MOST FREQUENT SIDE EFFECTS OF ANTI-TNF α THERAPY - OUR EXPERIENCE

Darko Kaštelan, Blaženka Miškić, Petar Lozo, Doris Stamenković, Željka Kolak,
Jasminka Milas, Velimir Altabas, Nenad Bičanić, Zoran Vučinović, Sandi Tešanović
ANALIZA SKLONOSTI BOLESNIKA UZIMANJU BISFOSFONATA JEDNOM MJESEČNO
- ISTRAŽIVANJE PROMO
PATIENTS PREFERENCE FOR MONTHLY BISPHOSPHONATE
- PRELIMINARY RESULTS OF PROMO STUDY

Vjekoslava Amerl Šakić, Davorin Šakić
UTJECAJ VAŽNOG MEDIJSKOG DOGAĐAJA
NA POVEĆANJE BROJA LIJEČNIČKIH PREGLEDA RAMENA
THE INFLUENCE OF AN IMPORTANT MEDIA EVENT
ON THE INCREASE IN NUMBER OF MEDICAL EXAMINATIONS OF SHOULDER

Višnja Prus, Jasminka Milas-Ahić, Zlatica Jukić, Dražen Bedeković, Tomislav Prus
KOEZISTENCIJA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA I PSORIJAZE
COEXISTENCE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PSORIASIS

Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar, Đurđica Babić-Naglić,
Božidar Ćurković, Porin Perić, Kristina Kovač Durmiš
KOINCIDENCIJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA I ANKILOZATNOG SPONDILITISA
U BOLESNIKA S PSORIJAZOM - PRIKAZ BOLESNIKA
OVERLAP OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS
IN A PATIENT WITH PSORIASIS - CASE REPORT

Mirko Škoro, Dragica Soldo-Jureša, Marija Škoro,
Magdalena Karadža, Ivan Škoro, Ljubica Matijević-Mašić
ANKILOZANTNI SPONDILITIS - PRIKAZ BOLESNIKA
ANKYLOSING SPONDYLITIS - CASE REPORT

Lana Tambić-Bukovac, Marija Jelušić, Mandica Vidović, Tomislav Đapić, Kristina Potočki
AVASKULARNA NEKROZA KOSTI I MULTIFOKALNI OSTEOMIJELITIS
U DJEVOJKE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM
AVASCULAR NECROSIS OF BONE AND MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS
IN A YOUNG FEMALE PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

21:00 *Zajednička večera*

Nedjelja, 21. listopada 2007.

9:00-13:00 *Izlet*



Klinika za dječje bolesti Zagreb ♦ Klaićeva 16 ♦ 10000 Zagreb

REUMATSKE BOLESTI U DJECE - PER ASPERA AD ASTRA PEDIATRIC RHEUMATIC DISEASES - PER ASPERA AD ASTRA

Miroslav Harjaček

Sažetak

Dječja reumatologija je relativno mlada i dinamična subspecijalistička struka koja se bavi dijagnostikom i intradisciplinarnim liječenjem sistemskih i mišićnokoštanih bolesti koje nastaju kao posljedica poremećaja u regulaciji imunološkog sustava, a najčešće razultiraju razvojem autoimunosti ili autoinflamatorne reakcije te upalom. Postoje brojne razlike između djece i odraslih osoba koje boluju od reumatskih bolesti. Novija istraživanja pokazala su da se bolesti poput juvenilnog idiopatskog artritisa mogu ranije i preciznije dijagnosticirati korištenjem suvremenih

metoda molekularne biologije i efikasnije liječiti ranijom primjenom biološke terapije. S druge strane rano prepoznavanje različitih autoinflamatornih bolesti je ključno za adekvatnu terapiju tih vrlo složenih stanja. Dakle, samo je pitanje vremena kada će moderne dijagnostičke metode molekularne biologije poput genetskog čipa radi određivanja "profila" i biomarkera bolesnika postati dio rutinske prakse, a rana biološka terapija po modernim principima farmakogenomike, prilagođena za svakog bolesnika po-naosob, biti temelj svakodnevne kliničke prakse.

Ključne riječi

dječja reumatologija, juvenilni idiopatski artritis, autoinflamatorne bolesti, biološka terapija

Summary

Progress in the field of pediatric rheumatology has been extraordinary; subspecialty is accepted as essential, vital, indispensable and distinct from adult rheumatology. It is clear that arthritis in children is more heterogeneous than RA. Although there are similarities between the inflammatory arthritides occurring in adults and children, RA and JIA appear to be distinct phenotypically with exception for the older child with RF-positive polyarticular arthritis. Progress in molecular biology has enabled us to diagnose those children earlier, and treat them more ef-

ficaciously with variety of drugs and biologic agents. In recent years a new group of hereditary autoinflammatory disorders has emerged. These rare syndromes are characterized by recurrent episodes of seemingly unprovoked, intermittent inflammation. In the near future we will be able to distinguish various subtypes of autoimmune/autoinflammatory diseases earlier in the course, have a better understanding of the biomarkers and other prognostic factors, and most importantly treat them earlier with extended set of various new exciting drugs and biological therapy.

Key words

pediatric rheumatology, juvenile idiopathic arthritis, autoinflammatory diseases, biological therapy

Uvod

Dječja reumatologija je relativno mlada i dinamična subspecijalistička struka koja se bavi dijagnostikom i intradisciplinarnim liječenjem sistemskih i mišićnokoštanih bolesti koje nastaju kao posljedica poremećaja u regulaciji

imunološkog sustava, a najčešće razultiraju razvojem autoimunosti ili autoinflamatorne reakcije te upalom. Reumatske bolesti nisu tako rijetke i uključuju >150 različitih oboljenja mišićnokoštanog i imunološkog sustava djeteta.

Osobitosti reumatskih bolesti u djece

Postoje brojne razlike između djece i odraslih osoba koje boluju od reumatskih bolesti. Nezrelost imunološkog sustava, razvoj bolesti kod prirođenih imunodeficijencija i genetskih sindroma, rast i razvoj djeteta, specifična farmakokinetika i farmakodinamika lijekova, te

različiti prag tolerancije na bol samo su neke od važnijih razlika koje djecu ne čine samo "malim odraslim osobama" već zahtijevaju holistički i interdisciplinarni pristup u dijagnozi i liječenju. Bolesti poput gihta ili Takayasu arteritisa su iznimno rijetke u dječjoj dobi, a neke bole-

sti poput sistemskog lupusa eritematozusa (SLE) su puno teže ako se razvijaju u dječjoj dobi. Neosporno je da na smanjen rast, a nerijetko i odgođen nastup puberteta kod bolesnika s kroničnim upalnim bolestima poput JIA ili SLE utječu proupalni citokini bilo sistemski ili direktno na jezgre okoštavanja odnosno HPA/HPG osovinu (hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda/hipotalamus-hipofiza-gonade) (1). Djeca oboljela od JIA imaju specifični poremećaj rasta; bolesnici sa sistemskim oblikom JIA često imaju generalno smanjen rast, dok se kod bolesnika s oligoartikularnim JIA javlja lokalno pojačan rast kostiju koji u slučaju neadekvatnog liječenja nerijetko može rezultirati prijevremenim zatvaranjem zglobnih epifiza

i skraćenim ekstremitetom (2). Dokazano je da se kod bolesnika s teškim poremećajem rasta nalaze smanjenje vrijednosti IGF-1, a koje upućuju na rezistenciju na hormon rasta (3). Stoga i ne čudi da se je kod takve djece terapija rekombinantnim hormonom rasta pokazala vrlo uspješnom (4). Procjene znatno smanjene konačne visine (-2 standardne devijacije od normalnog) variraju od 11% svih bolesnika oboljelih od JIA do 41% bolesnika sa sistemskim oblikom JIA (4,5,6,7).

Gotovo je nemoguće opisati sve osobitosti, pa će u daljnjem tekstu biti govora samo o onim najčešćim bolestima ili osobitostima koje karakteriziraju djecu ili adolescente.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) obuhvaća skupinu kroničnih upalnih bolesti nepoznate etiologije koja zahvaća djecu prije 16. godine života. Prema novoj, široko prihvaćenoj klasifikaciji ILAR-a (International League Against Rheumatism) postoji sedam osnovnih

podskupina bolesti, različitih prema broju zahvaćenih zglobova i nastupu bolesti (8). Tijek bolesti je najčešće polifazičan, a vrlo mali broj bolesnika, s izuzetkom oligoartikularnog podtipa ulazi u remisiju nakon 5 godina od nastupa simptoma (9).

Tablica 1. Sličnosti i razlike između reumatoidnog artritisa (RA) i JIA (preuzeto promijenjeno iz 10,11,12)
Table 1. Similarities and differences between rheumatoid arthritis (RA) and JIA (adopted modified from 10,11,12)

Obilježje	RA	JIA
Klasifikacijski kriteriji	jedna bolest s različitim manifestacijama	fenotipski i genetski različiti podtipovi (ILAR)
Spol	žene > muškarci	djevojčice > dječaci; soJIA: jednako; ErA: češće dječaci
Prevalencija	10/1000	0,86/1000
Dob nastupa bolesti	peak između 4 i 5 dekade	peak između 2-5 godine; soJIA: bez peaka; ErA: peak između 10-12 godine
Pozitivna obiteljska anamneza RA ili JIA	česta	rijetka
Pozitivna obiteljska anamneza druge autoimune bolesti	česta	česta
Zahvaćenost oka	kerakokonjunktivitis sicca	asimptomatski prednji uveitis; ErA: simptomatski
Etnička raspodjeljnost	u svim populacijama	oligo: rijedak kod crnaca i Indijaca
HLA povezanost	HLA DRB1*0401,0404,0101 bijelci	oligo: HLA A2,DR5,DR8,DPB1*0201; ErA: HLA B27,DRB1*08; poli: HLA DR1,DR4
Zajednički epitop	aminokislina 67-74 treće hipervarijabilne regije	nema
Patofiziologija	TH1 uvjetovana bolest Deficit CD4+CD25+TREG [#]	TH1/ Deficit CD4+CD25+TREG
Autoantitijela	IgM RF čest; ANF rijedak; anti-CCP vrlo specifična, povezana s HLA DRB1*0401	IgM RF rijedak (poli: <10%); oligo: povećan rizik uveitisa ANF+; anti-CCP izrazito rijetka, osim kod RF+ poli bolesnika
Tijek bolesti	većina ima dugoročnu invalidnost	>50% ima dugoročnu invalidnost (poli>oligo)

soJIA - sistemski oblik JIA ErA - enezitis povezan s artritom TREG - T-regulatorni limfociti

Epidemiologija

Bolest nalazimo u svih rasa i na svim kontinentima, a najčešće se javlja između 1. i 3. godine života

i to češće u djevojčica nego u dječaka. JIA nije rijetka bolest, no nažalost u Hrvatskoj za sada nemamo točnih

podataka o njezinoj učestalosti. Prema podacima iz literature poznato je da kod 2,7-5,2% svih bolesnika s reumatoidnim artritisom bolest započinje u dječjoj dobi (13). Incidencija JIA varira ovisno o geografskom položaju i iznosi od 1,3-22,6 slučaja na 100 000 djece (14). U 0,8% bolesnika se bolest javlja i kod drugog djeteta u obitelji, a bolesnici s JIA imaju 4-14 puta veću smrtnost od zdrave djece (15,16). Nedavno objavljeni re-

Etiologija i patogeneza

Etiologija JIA nije u potpunosti razjašnjena, no poznato je da bolest može započeti nakon traume, stresa, virusnog ili bakterijskog infekta (npr. nakon preboljele Parvo B19 infekcije), te u sklopu imunodeficijencije (npr. selektivne IgA deficijencije) (18). Slično reumatoidnom artritisu, JIA je karakteriziran hiperplazijom sinoviocita, aktivacijom neutrofila, limfocitnim i makrofagnim upalnim infiltratima, prekomjernom ekspresijom proupalnih citokina (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-18), smanjenom ekspresijom TREG limfocita (T-regulatorne stanice-CD4+CD25+Foxp3+) odnosno protuupalnih citokina (IL-4, IL-10), poremećenom apoptozom upalnih i sinovijalnih stanica, pojačanom angiogenezom, te u kasnijim fazama bolesti progresivnim oštećenjem zglobne hrskavice i osteoporozom okolnih kostiju (19,20,21,22). Slično odraslim bolesnicima sinovijalna membrana pokazuje znakove limfoidne folikularne organizacije; limfocite koji proizvode IFN- γ (IPC) nalazimo upravo u tim folikulima i u blizini plazma stanica koje na površini imaju biljeg CD138, dok stanice koje proizvode TNF- α uglavnom nalazimo u površinskim slojevima sinovije (23,24). Regulatorne T limfocite (CD4+CD25+FOXP3/TREG) s naglašenom supresivnom funkcijom nalazimo u povećanom broju u sinovijalnoj tekućini, a interesantno je da kod bolesnika s perzistentnim oligoartikular-

ni JIA nalazimo TREG-limfocite kod kojih je povećana ekspresija FOXP3 gena (gena ključnog za razlikovanje i funkciju TREG-limfocita) u usporedbi s ekstenzivnim oligo JIA koji ima kasniji poliarтикуlarni tijek i puno lošiju prognozu (vidi dolje) (25,26,27). Neosporno je da je supresivna funkcija TREG-limfocita ključna za regulaciju poremećene imunološke reakcije kod svih oblika kroničnih sinovitisisa, ali je nejasno zašto kod određenih formi je njihova funkcija nedostatna za supresiju imunološke reakcije. Novije studije genske ekspresije, korištenjem DNA čipova ("microarray") pokazale su određene osobitosti aktivacije signalnih puteva karakterizirane smanjenom ekspresijom STAT-6 transkripcijskog faktora (ključan za diferencijaciju Th2 stanica), te pojačanu ekspresiju određenih pro-angiogenih faktora poput CXCL porodice kemokina kod bolesnika s poliarтикуlarnom formom JIA (28). Poznato je nadalje da se adekvatna supresivna aktivnost vraća nakon anti-TNF- α terapije, te da određeni specifični antigeni poput DnaJ fragmenta E. coli (protein toplinskog šoka - HSP) in vitro, u sinovijalnoj tekućini bolesnika s perzistentnim JIA, ali ne i kod bolesnika s ekstenzivnim oligo JIA, induciraju supresivnu aktivnost TREG-limfocita, FoxP3 ekspresiju i povećanu proizvodnju protuupalnog citokina IL-10 (11,12,25).

Oligoartikularan oblik JIA (perzistentni oligoarthritis)

To je najčešći oblik JIA kod kojeg su artritisom zahvaćena do četiri zgloba, a bolest traje najmanje šest tjedana. Bolest započinje postepeno ili naglo nakon minorne traume, najčešće na jednom zglobu koji je isprva samo bolan, da bi se poslije javili i ostali znakovi upale. Češći je u djevojčica (M:Ž odnos 4:10). Bolesnici ne odaju dojam bolesnog djeteta, a najteža komplikacija bolesti je prednji, asimptomatski uveitis koji se javlja u oko 50% bolesnika (10). Većina bolesnika ima zahvaćen samo jedan, obično koljenski zglob (monoartikularan artritis), dok po učestalosti slijede nožni i laktani zglobovi. Visoki postotak djece je ANF pozitivan (~70%), a ta su djeca sklonija razvoju uveitisa (8,16). Bolest se liječi nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. naproksenom ili meloksikamom), dok je intraartikularna terapija triamcinolonom (heksacetonid!) vrlo uspješna (29). Ovaj oblik bolesti ima iznimno dobru

prognozu, s izuzetkom bolesnika koji posjeduju HLA-DQA1*0101, kod kojih je bolest progresivna i erozivna, no negativno korelira s razvojem uveitisa (18). Nedavno je pokazano da se spontana (?) remisija bolesti javlja u trenutku kada se kod bolesnika pojave specifični CD4+ T-limfociti koji na površini nose inhibitorski receptor CD30 usmjeren protiv ljudskog Hsp60. Takvi limfociti su onda podložniji apoptozi koja je značajno smanjena u kroničnim formi JIA, a u većim količinama proizvode i protuupalni citokin IL-10 (30,31). Interesantno je da pozitivan ANF može ustvari predstavljati potpuno novu, homogeniju skupinu bolesnika s JIA bez obzira na broj zahvaćenih zglobova, a koju karakterizira raniji nastup bolesti, asimetrični artritis, visoki rizik razvoja prednjeg uveitisa, te povezanost s DRB1*0801 (32). Kod određenih populacija, poput južnih azijata i afrikanaca, može kod djevojčica starije dobi biti zahva-

ćen samo zglob(ovi) kuka, uz isključen psorijatični artritis ili HLA-B27 pozitivnost. Taj očito specifični oblik

oligoartikularnog JIA ima vrlo agresivan tijek i uobičajno je rezistantan na terapiju (33).

Oligoartikularni oblik s poliartrikularnim tijekom bolesti (ekstenzivni oligoartritis)

Ovaj oblik započinje kao oligoartikularni, no nakon šest mjeseci bolesti zahvaćeno je 5 ili više zglobova. Slično perzistentnom oligoartritisu, češće obolijevaju djevojčice i to obično oko 4. godine života (8,16). Rizik razvoja uveitisa je sličan kao kod perzistentnog oligoartritisa (~30%), javlja se u ranijoj dobi i nedvojbeno je povezan s pozitivnim antinuklearnim faktorom. Uz prije spomenut HLA-DQA1*0101, bolesnici koji posjeduju određeni polimorfizam promotora gena za IL-1 antagonist (IL1RN*2) imaju izrazito progresivan i erozivan tijek bolesti i posljedično lošiju prognozu (34). Nerijetko

se u terapiji koriste i oralni steroidi kao tkzv. "brining" terapija, dok se terapija druge linije metotreksatom ili u nešto manjoj mjeri leflunamidom, u nekih bolesnika pokazala vrlo korisnom, no ne i kurativnom (35,36). Na nepovoljan ishod terapije metotreksatom bi mogao utjecati polimorfizam promotora gena (A1298C) za enzim metilentetrahidrofolatu reduktazu (MTHFR- glavni enzim odgovoran za metabolizam metotreksata) (37). Velika većina ovih bolesnika je do početka korištenja anticitokinske terapije (anti-TNF- α) dočekala odraslu dob s aktivnim artritisom i znatnom invalidnošću.

Poliartikularni, RF(-) oblik

Ovaj oblik bolesti obično započinje postepeno, općim lošim osjećanjem, zaostajanjem u rastu i subfebrilitetom. Javlja se u nešto kasnijoj dobi (~6,5 godina), također je češći u djevojčica, a od ukupnog broja bolesnika s JIA trećina pripada ovoj podskupini. Uz periferne zglobove (>5) često je zahvaćena vratna kralježnica, a nerijetko se u takvih bolesnika razvija progresivni, erozivni artritis (35). Kod ovih se bolesnika vrlo često nalazi HLA-DQA4/B4, a reumatski čvorići se nalaze iznimno rijetko (18). U slučaju zahvaćenosti kukova jedini adekvatni način procjene stupnja upale i posljedič-

ne oštećenosti hrskavice je MR s kontrastom (gadolinij) (38). Nerijetko se kod tih bolesnika previdi i zahvaćenost temporo-mandibularnih zglobova (TMJ), koji vrlo dobro reagiraju na intraartikularnu IA terapiju steroidima, a u slučaju neadekvatnog liječenja mogu uzrokovati značajne funkcionalne poremećaje i rezultirati mikrognatijom (39). Bolest zahtjeva agresivno liječenje i danas se u slučaju neuspjeha druge linije lijekova (npr. metotreksata) vrlo rano, već nakon 3 mjeseca prelazi na anti-TNF- α terapiju koja je otvorila nadu za poboljšanje kvalitete života i funkcionalnosti tih bolesnika (40).

Poliartikularni RF(+) oblik

Ovaj oblik bolesti je po svemu sličan reumatoidnom artritisu odrasle dobi i zahvaća više od 5 zglobova u prvih šest mjeseci trajanja. Najčešće su zahvaćeni koljenski i ručni zglobovi, te gležnjevi, a zahvaćenost malih zglobova ruku (MCP i PIP) najčešće prate i reumatoidni čvorići. Iako kuk u većine bolesnika oboli relativno kasno, koksitis je najčešći uzrok teškoj invalidnosti (16,35,38). Relativni rizik razvoja ovog oblika bolesti iznosi 2,8-7,2 u slučaju HLA-DR4 pozitivnosti, koji je prisutan u više od 50% bolesnika (18). Nedavno je pokazana povećana frekvencija anti-CCP antitijela kod grupe odraslih bolesnika sa dijagnozom poliartrikularnog JIA (prosječno trajanje bolesti od 6-36 god.) u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Interesantno je da su to bili uglavnom RF+ bolesnici s vrlo erozivnom bolešću (41,42,43). Današnji trend u liječenju, osim uobičajenih modaliteta terapije, uključuje izrazito ranu terapiju anti-TNF- α lijekovima koji za sada imaju izrazito pozitivne učinke kod tih najtežih bolesnika (40). Nakon godine dana anti-TNF- α terapije,

osim smirivanja simptoma bolesti javlja se i značajno regresija radioloških nalaza oštećenja kostiju i poboljšanja osteopenije/osteoporoze (44). Problem osteopenije/osteoporoze je značajan, bilo zbog aktivnosti bolesti ili jatrogene prirode, pa je sve veći broj bolesnika uz kalcij i vitamin D na per os ili parenteralnoj terapiji bisfosfonatima (21,45).

Kod najtežih i na terapiju rezistentnih bolesnika se u rijetkim, vrlo selektivnim slučajevima može primjeniti i autologna transplatacija koštane srži (ASCT) s vrlo obećavajućim rezultatima. U nedavno objavljenoj studiji kod tih najtežih bolesnika s refraktornim JIA je u 15/22 bolesnika došlo do značajnog poboljšanja ili kompletne remisije bolesti (46,47). Pretpostavlja se da do poboljšanja ili remisije dolazi radi obnavljanja klonova T-regulatornih stanica (CD4+CD25^{svijetlih} FoxP3+) koje vrše aktivnu supresiju sinovijalne upale, te prelazak autoreaktivnih, proupalnih TH1 limfocita (IFN-g+, t-bet+) u protuupalne TH2 limfocite (IL-10, GATA-3+) inducirajući imunološku toleranciju (48).

Psorijatični artritis

Pri postavljanju definitivne dijagnoze juvenilnog psorijatičnog artritisa koristimo se tzv. "Vankuver-

skim" kriterijima koji uključuju postojanje glavnih kriterija (artritis i tipični psorijatični osip) ili barem tri od

četiri sporedna kriterija (daktilitis, oniholiza ili udubljenja na noktima, psorijazi sličan osip, pozitivna obiteljska anamneza psorijaze u prvoj ili drugoj generaciji rođaka) uz postojanje artritisa (49). Većina tih bolesnika zadovoljava samo dva od četiri sporedna kriterija pa se kod njih najčešće radi o mogućem psorijatičnom artritisu, a nerijetko postoji preklapanje između tih bolesnika i RF (-) poliartrikularnog oblika JIA. Taj oblik bolesti obično počinje u ranijoj dobi, zahvaća pretežito dje-

vojčice, započinje daktilitisom i u >60% dolazi uz ANF pozitivnost. Kod pretežito muških bolesnika kod kojih se PsA javlja u adolescenciji bolest po svemu oponaša spondiloartropatije, a češće se kod njih javlja i tipični psorijatični osip (50). Interesantno je spomenuti da se kod odraslih bolesnika s bilo oligo ili poli PsA, sinovijalna histopatologija znatno razlikuje od RA, te po svemu slični na sinovijalnu patologiju koju nalazimo kod spondiloartropatija (51).

Artritis povezan s entezitisom (juvenilne spondiloartropatije)

Ova skupina bolesti uključuje nediferencirane juvenilne spodiloartropatije (ErA), juvenilni AS, dok artritis vezan uz upalnu bolest crijeva, Reiterov sindrom, te reaktivni artritis nisu sastavni dio ILAR-ove klasifikacije iako po svojim kliničkim i laboratorijskim obilježjima tu i pripadaju (52). Osnovne karakteristike ove skupine uključuju kasniji nastup bolesti (>8 godina) pretežito u dječaka (M:Ž=6:2), a uz asimetrični artritis velikih zglobova i entezitis (Ahilove tetive, infrapatelarni entezitis). Najveći broj bolesnika ima zahvaćene sakroilijakalne zglobove i/ili bol u lumbosakralnoj regiji (53,54,55), a nerijetko nalazimo i mikroskopske i/ili makroskopske upalne promjene na crijevu, iako gastrointestinalni simptomi mogu u potpunosti izostati (56). Pozitivna obiteljska anamneza spondiloartropatija je izrazito česta u HLA-B27 (ili u Hrvatskoj i HLA-B7) pozitivnih bolesnika. U nedavnoj studiji provedenoj na 74 bolesnika s dijagnozom JSpA iz Klinike za dječje bolesti Zagreb i 169 kontrolnih bolesnika nađeno je da bolesnici koji su HLA-B*0702 pozitivni imaju 2,61 puta veći relativni rizik razvoja juvenilnih spondiloartropatija, dok kod HLA-B* 2705 pozitivnih bolesnika on iznosi 5,69. Daleko najveći relativni rizik (26,83) razvoja JSpA je kod naših bolesnika imala kombinacija HLA-B7/27 alela i mikrosatelitnog alela D6S273-134 (tablica 2) (57).

Prednji uveitis kod juvenilnih spondiloartropatija, za razliku od JIA, započinje kao akutna bolest praćena crvenilom i pojačanim suzenjem oka. Juvenilni AS u dječjoj dobi ima dva različita tijeka; brzo progresivan koji se ne razlikuje od bolesti odraslih i blaži oblik ("genuini") koji se razvija izrazito sporo i ima odličnu prognozu (58).

Osim uobičajenih mikroorganizma (npr. Salmonella, Shigella), u dječjoj dobi reaktivni artritis uzrokuju i bakterije kao npr. Mycoplasma pneumoniae i Borellia burgdorferi (59,60). Prema definiciji, bolesnici s reaktivnim artritisom nakon 6 mjeseci nemaju više znakova bolesti (61), iako se u zadnje vrijeme sve više govori o kroničnom obliku ReA koji se ni po čemu ne razlikuje od JIA, osim što postoji dokazana etiologija bolesti najčešće enteropatogenim bakterijama (62). Upala sinovije kod JSpA je karakterizirana naglašenom hiperplazijom površnog sloja, izrazitom hipervaskularnošću i postojanjem upalnog infiltrata limfocita i makrofaga bez obzira na trajanje bolesti i faze kad je učinjena sinovijalna biopsija. Iako nesporno slične, JSpA se od odraslih SpA razlikuju već i u postojanju hiperplazije površnog sloja sinovije, nedostatkom RA-specifičnih citrulinarnih proteina i kompleksa HLA-DR4 i hrskavičnog glikoproteina 39263-275, kao i naglašenom infiltracijom CD163+ makrofaga koje nalazimo u patohistološkim preparatima odraslih bolesnika u vrlo malom broju. Interesantno je da se upravo na osnovu patohistoloških nalaza nije moglo razlikovati određene podskupine JSpA, te da postoji značajno preklapanje s ostalim podskupinama JIA, s izuzetkom nešto manje hipervaskularnosti kod poli JIA i izrazitijeg upalnog infiltrata kod oligo JIA (63). Juvenilne spondiloartropatije se liječe uobičajnom terapijom nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. indometacinom), a kao druga linija koriste se salazopirin, te u novije vrijeme i inhibitori TNF- α s odličnim rezultatima, bilo na klinički ili radiološki status bolesnika (64,65). Pri tome treba naglasiti da kod ove skupine bolesti bolesnike treba što ranije uključiti

u aktivnu fizikalnu terapiju, jer u protivnom rezultati terapije nisu optimalni. Noviji vidovi fizikalne terapije koji uključuju lasersku terapiju pokazali su se izrazito efikasnim u liječenju entezitisa (66). Suprotno dosadašnjim mišljenjima da je prognoza za ove bolesnike relativno dobra, u odnosu na oligo ili poli JIA, novije studije su pokazale suprotno. Nakon više

Tablica 2. Relativni rizik bolesnika s jSpA s obzirom na pojedine ili alele u kombinaciji
Table 2. The relative risk of jSpA patients conferred by selected alleles alone or in combination

Biljeg	Relativni rizik	Intervali pouzdanosti (95%)
B*07	2,61	1,40 - 4,87
B*27	5,69	2,93 - 11,06
D6S273-134	2,68	1,37 - 4,33
B*07; D6S273-134	2,72	1,34 - 5,53
B*27; D6S273-134	8,57	3,44 - 21,38
B*07/B*27	14,82	1,75 - 125,45
B*07/B*27; D6S273-134	26,83	- ¹

¹nije se moglo izračunati jer se ova kombinacija nalazi samo kod bolesnika, a ne i kod kontrola

od 20 godina od postavljanja dijagnoze samo 44% bolesnika je ušlo u remisiju, dok su loši prognostički faktori bili ženski spol, AS u roditelja, povišena sedimentacija, te zahvaćenost kuka i nožnog zgloba unutar prvih 6 mjeseci bolesti. Pozitivan HLA-DRB1*08 je također bio loš prognostički znak, dok je postojanje HLA-DPB1*02 bilo zaštitno (67). U usporedbi s odraslim bolesnicima djeca koja boluju od JSpA su nešto češće ženskog spola, imaju

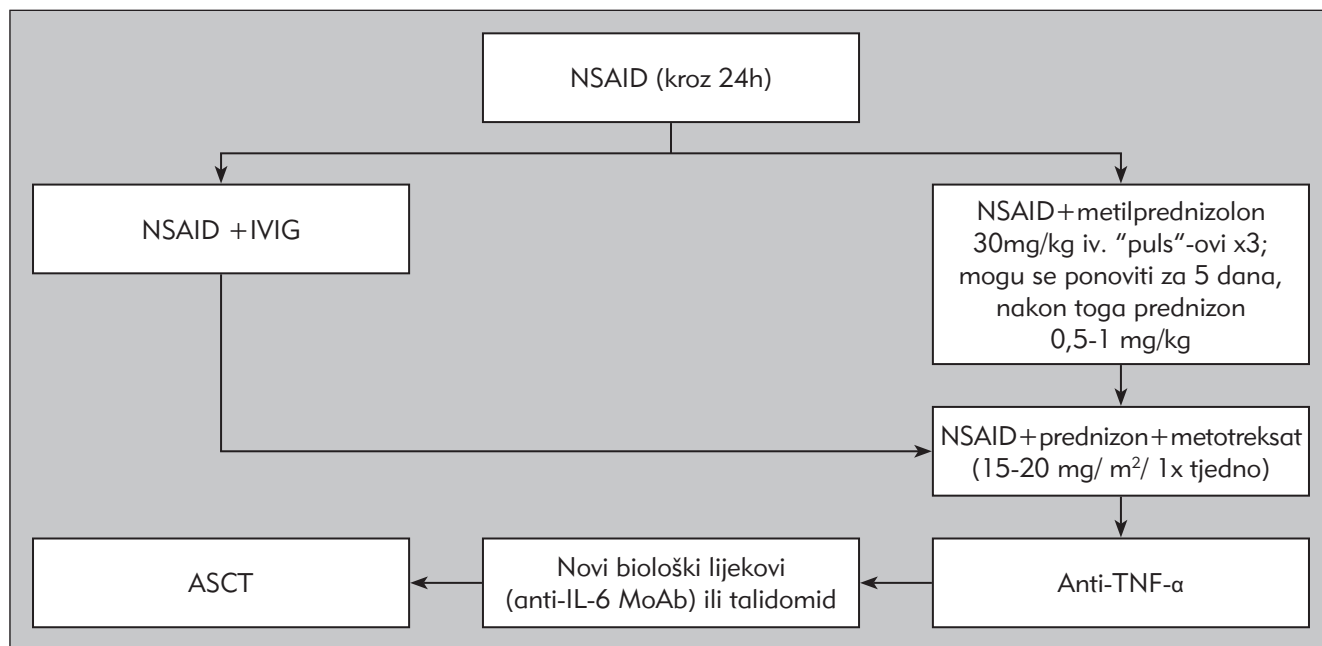
manje izražene radiološke promjene aksijalnog skeleta, češće zahvaćen kuk(ove) koji nerijetko zahtijevaju artroplastiku, ali i u konačnici sličnu prognozu (68). Na kraju treba naglasiti da niti jedna od postojećih klasifikacija JSpA, odnosno JIA, nije optimalna, te da je neophodno potrebna nova koja bi imala dovoljnu specifičnosti i osjetljivost da obuhvati sve bolesnika s ovim oblikom artritisa koji je najčešći u našim krajevima (69,70).

Sistemska oblik JIA (Stillova bolest)

Ovaj oblik bolesti susreće se u bilo kojoj dobi djetinjstva, podjednako često i kod dječaka i djevojčica, a poznat je i oblik bolesti koji se javlja u odraslih osoba. Bolest započinje karakterističnom visokom temperaturom intermitentnog tipa (do 39°C) s predvidivim jednodnevnim ili dvodnevnim "peakovima" temperature, uz brzi povrat na normalu (16). Za vrijeme trajanja povišene temperature javlja se i karakterističan makulozan, nepruritični osip praćen Kobnerovim fenomenom ili dermatografizmom. Prilikom nastupa bolesti artritisa najčešće nije prisutan, pa je za postavljanje moguće dijagnoze potrebno isključiti ostale uzroke sličnih simptoma (infekcije, malignitet), a uz trajanje temperature više od 2 tjedna potrebno je da uz osip bolesnik ima bilo generaliziranu limfadenopatiju, hepatosplenomegaliju ili poliserozitis. Artritis je obično poliartikularan i vrlo destruktivan (16). Ne postoji specifičan laboratorijski test za dijagnozu bolesti, no za praćenje aktivnosti bolesti može poslužiti određivanje d-dimera ili proteina S100A12 u serumu, čije se prvotno povišene vrijednosti normaliziraju tijekom uspješne terapije (71,72). Serumске vrijednosti IL-6, a ne i IL-1 ili TNF-α koreliraju s

nastupom temperature, a vrijednosti IL-6 su pouzdane u monitoriranju aktivnosti bolesti i broja trombocita. Bolest se češće javlja u bolesnika koji imaju pozitivan polimorfizam promotora gena za IL-6 (G/C polimorfizam na mjestu 174), a kod kojih je i inače nađena povećana proizvodnja IL-6 (73). Tijek bolesti varira, a u slučaju da se artritis ne javi prognoza je relativno dobra. Nedavno je pokazano da bolest može imati monociklički oblik s potpunom remisijom odnosno aktivnom bolešću kraćom od 24 mjeseca (42,2%), ili policikličnu bolest karakteriziranu razdobljima mirne i aktivne faze bolesti (6,6%), te perzistentnu bolest s aktivnom bolešću duže od 24 mjeseca (51,1%). Postojanje artritisa, temperatura, te povišene sedimentacije >26mm/h nakon 3 odnosno 6 mjeseci od nastupa bolesti bili su vrlo osjetljivi kriteriji za prepoznavanje policikličke odnosno perzistentne bolesti, te remisije bolesti (74). Već duže vrijeme se smatra da je sistemska oblik JIA po svemu drugačiji od ostalih podtipova JIA. Pomoću analize genetskih čipova ("microarray") dokazana je kod bolesnika s aktivnom bolešću ekspresija 286 gena od kojih ih je 86% bilo specifično za sistemska oblik JIA. Interleukin-6 je pronađen

Slika 1. Algoritam terapije sistemske oblike JIA (preuzeto promijenjeno iz 83)
Figure 1. Treatment algorithm for systemic juvenile idiopathic arthritis (adopted modified from 83)



NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi IVIG - intravenozni gamaglobulin ASCT - autologna transplantacija koštane srži

u monocitima i B limfocitima, IL-10 u monocitima, a SOCS3 (supresor signalnog puta citokina-3) u monocitima i T-limfocitima (75). Bolest se u ranim fazama liječi NSAID lijekovima, metotreksatom, pulsnom dozama metilprednizolona (30 mg/kg/dan), a kasnije ovisno o dominantnim simptomima (vidi sliku 1). S obzirom da je poznato da je ovaj oblik bolesti direktno vezan uz proupalna svojstva citokina IL-6, ne čudi izrazito po-

voljan učinak terapije rekombinantnim, humaniziranim monoklinalnim antagonistom IL-6 receptora (tocilizumab) koji se trenutačno nalazi u velikom broju kliničkih pokusa (76,77). Također se kod pojedinih bolesnika vidi povoljan učinak i anti-IL-1 inhibitora (anakinra, rilonacept), talidomida, te selektivnog stimulatora kostimulacijske molekule CTLA-4 (inhibitorna molekula na T limfocitima-abatacept) (78,79,80,81,82)

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS)

Najčešće smrtna komplikacija sistemskog oblika JIA je MAS. MAS je rijedak, a karakterizira ga naglašena aktivacija makrofaga i pojava histiofagocitoze u limfnim čvorovima, jetri i koštanoj srži. MAS najčešće nastupa nakon preboljele blage virusne bolesti, primjene određenih NSAID-a, zlata, sulfasalazina, a od nedavno i etanercepta (84). Djeca su jako akutno bolesna, imaju hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju, purpuru, krvarenje sluznica, a nerijetko i otkazivanje više organa. Glavne laboratorijske karakteristike, ove po život opasne komplikacije su pancitopenija, produženo protrombinsko i aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme, povišene vrijednosti razgradnih produkata fibrina, izrazito povišene vrijednosti feritina i hipertriglicerinemija. S obzirom da postoje određene sličnosti i podudarnosti sa sistemskim oblikom JIA, Ravelli i suradnici su razvili kriterije za razlikovanje te dvije slične bolesti. U slučaju

da bolesnici razviju dva od četiri kriterija, a koji uključuju krvarenja, simptome od strane CNS-a, trombocitopeniju, leukopeniju, povišene vrijednosti AST-a i niske vrijednosti fibrinogena, velika je vjerojatnost da razvijaju MAS (85). Iz kliničke prakse je također poznato da kod tih bolesnika dolazi do neobjašnjive normalizacije sedimentacije. Tijekom razvoja sindroma dolazi do prekomjerne upalne reakcije do koje dolazi zbog izrazite ekspanzije T-limfocita i hematocitofagnih makrofaga (86,87). Nedavne studije su pokazale da serumsko mjerenje vrijednosti solubilnih IL-2R (receptor za IL-2 na T limfocitima) i solublних CD163 (biljeg makrofaga) mogu pomoći u procjeni stupnja aktivacije T-limfocita i makrofaga, te ranijoj dijagnostici tih bolesnika (88). U liječenju se osim kortikosteroida neophodno uključuje i ciklosporin A, no u zadnje vrijeme se s uspjehom sve više koristi i etanercept (89).

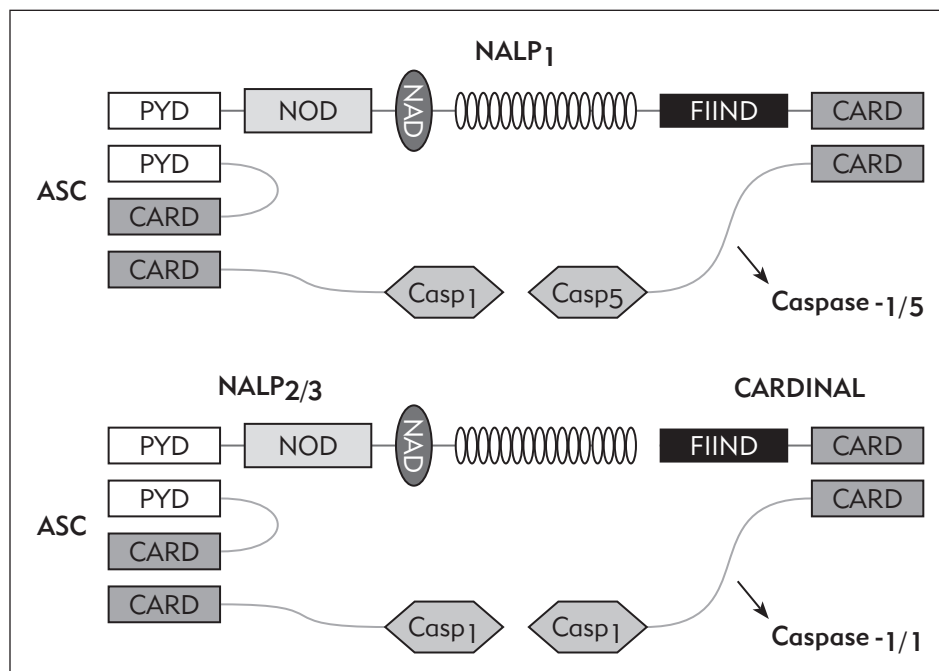
Autoinflamatorne bolesti-periodička febrilna stanja

U diferencijalnoj dijagnozi vrućice nepoznate etiologije (vrućica koja traje duže od 2 tjedna) osim infektivnih bolesti, maligniteta, te sistemskog oblika JIA

dolaze u obzir i periodička febrilna stanja među kojima je svakako najpoznatija obiteljska mediteranska groznica (FMF) (90,91). Tu skupinu bolesti možemo podijeliti na nasljedne monogenske, složene poligenske i autoinflamatorne bolesti kod kojih na tijek bolesti utječu mutacije poznatih autoinflamatornih gena (90,91,92). Zajednički nazivnik tim bolestima je pokretanje autoinflamatorne reakcije (nema specifičnih autoprotutijela i/ili autoagresivnih klonova T limfocita) odnosno aktivacija "inflammasoma" koje dovode do bilo lokalizirane ili sistemske upalne reakcije (93).

"Inflammasom" je citoplazmatški proteinski kompleks koji omogućava aktivaciju proupalnih kaspaza neophodnih za aktivaciju pro-IL-1 citokina i ključna je komponenta nespecifične imunosti (slika 2) (94,95).

Slika 2. Shematski prikaz "inflammasoma" NALP 1 i NALP 2/3 (preuzeto promijenjeno iz 94)
Figure 2. Schematic representation of NALP 1 and NALP2/3 inflammasome (modified from 94)



Tablica 3. Klinička i laboratorijska obilježja autoinflammatory bolesti (preuzeto iz 91,98-112)
Table 3. Clinical and laboratory characteristics of the autoinflammatory diseases (adopted from 91,98-112)

Bolest	Klinička slika	Genetika	Terapija
Obiteljska mediteranska groznica (FMF)	monoartritis, peritotinitis, pleuritis, eritem, vrućica	AR, MEFV (pirin) M694V	kolhicin
Hiper IgD sind.	1 god. života, vrućica, afte, adenopatija, splenomeg.,	MVK mut. V3771 (mevalonat kinaza)	anakinra, etanarcept
Periodička febrilna stanja vezana uz TNFR (TRAPS) (Obiteljska Hibernijska groznica - Irska)	lokalizirana upala praćena crvenilom, bol u abdomenu, mijalgije, periorbitalni edem konjuktivitis, artralgiya	AD, 12p13, mut. TNFRSF1A	etanarcept
Multisistemska bolest novorođenčeta NOMID (CINCA)	urtikarija, meningitis, vrućice, papiledema, HSM, erozije kriopirin hrskavice, >rast patele	AD, CIAS1, 1q 44	imunosupresivi, anakinra
Obiteljski autoinflammatory sindrom vezan za hladnoću (FCAS)	otok zglobova, konjuktivitis, urtikarija na hladni podražaj	AD, CIAS1, kriopirin, 1q 44	imunosupresivi
Muckle-Wells sindrom (MWS)	progresivna senzorneuralna gluhoća, osip i sistemna amiloidoza	AD, CIAS1, kriopirin, 1q 44	imunosupresivi
PFAPA sindrome (Marshallov sindrom)	periodičke temperature, afte, faringitis, cervikalni adenitis, aseptički meningitis	?	imunosupresivi, tonzilektomija
Kronični, rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO)			
PAPA sindrom	piogeni artritis, pioderma gangrenosum, cistične akne	AD, 15q, PTSTPIP/, CD2-vezujući protein-1, (CD2BP1)	anakinra, infliksimab
Majeedov sindrom	periodičke temp., osteitis, dermatitis, diseritropoetična anemija, hepatosplenomegalija	18p; LPIN2	imunosupresivi
SAPHO sindrom	sinovitis, akne, palmoplantarna pustulosa, osteitis	?	pamidronate
Blau sindrom (Infantilna sarkoidoza)	artritis, uveitis, granulomatozni dermatitis	AD, 16 kr., NOD2 (CARD15)	infliksimab
Familijarna hematofagocitozna limfohistiocitoza (FHL)	vrućice, HSM, CNS, pancitopenija, sklonost infekcijama	9, 10 krom., perforin	imunosupresivi

Najvažniji proteini u "inflamasomu" pripadaju tzv. NALP proteinima kojih je u ljudi do danas opisano četrnaest (95). Kriopirin (CIAS1 ili NALP3) je ključan u nespecifičnoj imunološkoj reakciji na određene bakterije i služi kao stanični "senzor" za stres i opasnost (povišene vrijednosti APA, kristale mokraćne kiseline!), a mutacije ovog gena uzrokuju nekoliko autoinflammatory bolesti. Nakon aktivacije niza proteina (ACS; Nod; FIIND, CARD) dolazi do konačne aktivacije i kaspaza-1 koja aktivira i potiče proizvodnju pro-upalnih citokina IL-1 i IL-18 (96,97) (tablica 3).

Nod 1 i Nod 2 spadaju u skupinu tkzv. NLR proteina koji sudjeluju u nespecifičnoj imunološkoj obrani od pep-

tidoglikana (muramil dipeptide-MDP) određenih bakterija stimulirajući proizvodnju nitričnog oksida (NO) i antimikrobijalnih peptida (93). Mutacije u genima Nod1 i Nod2 nađene su kod čitavog niza kroničnih upalnih bolesti poput Crohnove bolesti, ili alergija i gore navedenih autoinflammatory bolesti (90). Interesantno je napomenuti da se kod bolesnika koji imaju vitiligo i članova njihove uže obitelji češće javljaju autoimune (RA, SLE, štitnjača) i autoinflammatory bolesti. Nedavna studija je pokazala da vjerojatan razlog tome leži u polimorfizmu promotora gena NALP1 na kromosomu 17p13, što direktno dovodi u vezu autoimune s autoinflammatory bolestima i otvara niz novih pitanja za razumijevanje patofiziologije ovih bolesti (113).

Budućnost dječje reumatologije

Dječja reumatologija kao i cijelo područje kliničke imunologije nalazi se u vrlo uzbudljivoj razdoblju. Sva-

kim se danom dolazi do novih spoznaja o patofiziologiji, nasljeđivanju i liječenju ovih kroničnih i nerijetko teških

bolesti. U današnje vrijeme informatičke i molekularne (r)evolucije procijenjeno je da je poluvrijeme istine u kliničkom odlučivanju baziranom na dokazima (“evidence-based medicine”) 45 godina. U tom razdoblju dogme i opće prihvaćene teorije postaju ili obsolentne ili neistinite (114). Dakle, samo je pitanje vremena kada će moderne dijagnostičke metode molekularne biologije poput genet-

skog čipa radi određivanja “profila” i biomarkera bolesnika postati dio rutinske prakse, a rana biološka terapija po modernim principima farmakogenomike prilagođena za svakog bolesnika ponaosob. Neosporno je da će se time omogućiti pedijatrijskim bolesnicima bolja kvaliteta života, lakša integracija u normalni život svojih vršnjaka i bezbolnija tranzicija u odraslo razdoblje života.

Literatura

1. Di Comite G, Sabbadini MG, Corti A, Rove-re-Querini P, Manfredi AA. Conversation galante: How the immune and the neuroendocrine systems talk to each other. *Autoimmun Rev* (2007), doi:10.1016/j.autrev.2007.03.004
2. Simon S, Whiffen J, Shapiro F. Leg-length discrepancies in monoarticular and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:209-15.
3. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006;45:11-19.
4. Simon D, Lucidarme N, Prieur A-M, Ruiz J-C, Czernichow P. Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis. *Horm Res* 2002;58(Suppl 1):28-32.
5. Zak M, Müller J, Karup Pedersen F. Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. *Horm Res* 1999;52:80-5.
6. Ahmed SF, Tucker P, Mushtaq T, Wallace AM, Williams DM, Hughes IA. Short-term effects on linear growth and bone turnover in children randomized to receive prednisolone or dexamethasone. *Clin Endocrinol* 2002;57:185-91.
7. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999;42:2330-4.
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J. et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991.
9. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-3562.
10. Prahald S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res* 2002;4:303-310.
11. Massa M, Passalia M, Magni Manzoni S, Campanelli R, Ciardelli L, Puga Yung G, Kamphuis K, Pistorio A, Meli V, Sette A, Prakken B, Martini A, Albani S. Differential recognition of heat-shock protein dnaJ-derived epitopes by effector and Treg cells leads to modulation of inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1648-1657.
12. de Kleer I, Wedderburn LR, Taams LS. et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 2004;172:6435-43.
13. Packham JC and Hall MA Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-1435. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M. Nordic Study Group. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30.
14. Andersson Gäre B. Juvenile arthritis--who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:367-74.
15. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377-81.
16. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. U: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. IV ed. WB Saunders. 2001;214-321.
17. Harjaček M, Ruperto N, Ostojić J, Bukovac LT. The Croatian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheum* 2001;19:40-4.
18. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-8.
19. Jarvis JN, Jiang K, Petty HR, Centola M. Neutrophils: the forgotten cell in JIA disease pathogenesis. *Pediatric Rheumatology* 2007;5:13.(<http://www.ped-rheum.com/content/5/1/13>).
20. Sullivan KA. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:335-357.
21. Harjaček M. Novosti u dječjoj reumatologiji. *Paediatr Croat* 2003;47:79-84.
22. Sullivan KA. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:335-357.
23. Gregorio AA, Gambini C, Gerloni V, Parafioriti A, Sormani MP, Gregorio S, De Marco G, Rossi F, Martini A, Gattorno BM. Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positi-

vity and plasma cells infiltration. *Rheumatology* 2007; 46:308-313.

24. Gattorno B M, Chicha L, Gregorio A, Ferlito F, Rossi F, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Martini A, Manz MG. Distinct expression pattern of IFN- and TNF- in juvenile idiopathic arthritis synovial tissue. *Rheumatology* 2007;46:657-665.

25. de Kleer I, Wedderburn LR, Taams LS. et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 2004; 172:6435-43.

26. Cao D, van VR, Klareskog L. et al. CD25brightCD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R335-46.

27. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F. et al. Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia. *J Exp Med* 2005; 201:1793-1803.

28. Barnes MG, Aronow BJ, Luyrink LK, Moroldo, MB, Pavlidis P, Passo MH, Grom AA, Hirsch R, Giannini, EH, Colbert RA, Glass DN, Thompson SD. Gene expression in juvenile arthritis and spondyloarthritis: pro-angiogenic ELR chemokine genes relate to course of arthritis. *Rheumatology* 2004;43:973-979 doi:10.1093/rheumatology/keh224

29. Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT, Eberhard BA. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetoni- de in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2507-12.

30. de Kleer IM, Kamphuis SM, Rijkers GT., Scholtens L, Gordon G, de Jager W, Häfner R, van de Zee R, van Eden W, Kuis W, Prakken BJ. The spontaneous remission of juvenile idiopathic arthritis is characterized by CD30+ T cells directed to human heat-shock protein 60 capable of producing the regulatory cytokine interleu- kin-10. *Arthritis Rheum* 2003;48:2001-2010.

31. Harjaček M, Diaz-Cano S, De Miguel M et al. Expression of galectin-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1914-22.

32. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S. et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:826--32

33. Adib N, Owers KL, Witt JD, Owens CM, Woo P, Murray KJ. Isolated inflammatory coxitis associated with protrusio acetabuli: a new form of juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology* 2005;44:219-226.

34. Vencovsky J, Jarosova K, Ruzickova S. et al. Higher frequency of Allele 2 of the Interleukin-1 recep-

tor antagonist gene in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2387-91.

35. McCann LJ, Wedderburn LR and Hasson N. Juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis in Child* 2006;91: ep29-ep36; doi:10.1136/adc.2004.066050

36. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655-66.

37. Schmeling H, Biber D, Heins S, Horneff G. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1832-1836.

38. Nistala K, Babar J, Johnson K, Campbell-Stokes P, Foster K, Ryder C, McDonagh JE. Clinical assessment and core outcome variables are poor predictors of hip arthritis diagnosed by MRI in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2007;46: 699-702.

39. Arabshahi B, Dewitt E M, Cahill AM, Kaye RD, Baskin KM, Towbin RB, Cron RQ. Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3563-3569.

40. Hashkes PJ, Laxer RL. Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA* 2005;294: 1671-1684.

41. Dewint P, Hoffman IEA, Rogge S, Joos R, Union A, Dehoorne J, Delanghe J, Veys EM, De Keyser F, Elewaut D. Effect of age on prevalence of anticitrullinated protein/peptide antibodies in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006;45:204-208.

42. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741-2749.

43. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-386.

44. Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44: 777-780.

45. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis- a practical approach to diagnosis and therapy. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick HJ, Borte M. *Eur J Pediatr* 2007;166(8):775-84.

46. de Kleer IM, Brinkman DMC, Ferster A, Abinun M, Quartier P, van der Net J, ten Cate R, Wedder-

- burn LR, Horneff G, Oppermann J, Zintl F, Foster HE, Prieur AM. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1318-1326.
47. Brinkman DMC, de Kleer IM, ten Cate R, van Rossum MAJ, Bekkering WP, Fasth A, van Tol MJD, Kuis W, Wulffraat NM, Vossen JM. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: Long-term followup of a prospective clinical trial. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:2410-2421.
48. de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, Albani S, Kuis W, Wulffraat N, Prakken B. Blood. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network. *2006;15:1696-702.*
49. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DW, Wood B, Schroeder ML. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989;32:1007-13.
50. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature. *Clin Dev Immunol* 2006;13:377-80.
51. Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, Cañete JD, Boots AM, Veys EM, De Keyser F, Kruithof E. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthritis more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:R569-R580.
52. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2002;29:869-74.
53. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G. et al The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
54. Cabral DA, Malleson PM, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1051-70.
55. Kasapcopur O, Demirli N, Ozdogan H, Apeylan M, Caliskan S, Sever L, Arisoy N. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2005;25:414-8.
56. Conti F, Borrelli O, Anania C, Marocchi E, Romeo EF, Paganelli M, Valesini G, Cucchiara S. Chronic intestinal inflammation and seronegative spondyloarthritis in children. *Dig Liver Dis* 2005;37:761-7.
57. Harjaček M, Margetić T, Kerhin-Brkljačić V, Martinez M, Grubić Z. HLA-B*27/HLA-B*07 in combination with D6S273-134 allele is associated with increased susceptibility to juvenile spondyloarthropathies (2007 - predano).
58. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Cassis N, Duarte C, Casarin J, Cifuentes M, Lino L. Genuine ankylosing spondylitis in children: A case-control study of patients with early definite disease according to adult-onset criteria. *J Rheumatol* 1996;23:2140-7.
59. Harjacek M, Ostojic J, Djakovic-Rode O. Juvenile spondyloarthritis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Rheumatol* 2006;25:470-475.
60. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998;102:905-8.
61. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis. Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 2002;46:319-27.
62. Saxena N, Misra R and Aggarwal A. Is the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis a form of chronic reactive arthritis? *Rheumatology* 2006;45:1129-113.
63. Kruithof E, Van den Bossche V, De Rycke L, Vandooren B, Joos R, Cañete JD, Tak PP, Boots AMH, Veys EM, Baeten D. Distinct synovial immunopathologic characteristics of juvenile-onset spondylarthritis and other forms of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:2594-2604.
64. Gensler L, Davis JC. Recognition and treatment of juvenile-onset spondyloarthritis.
65. Se SML, Laxer RM, Babyn PS, Doria AS. Radiologic improvement of juvenile idiopathic arthritis-enthesitis-related arthritis following anti-tumor necrosis factor- α blockade with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:1186-1188.
66. Margetić T, Kelava T, Harjaček M. Povoljan učinak terapije laserom kod bolesnika s entezopatijama u sklopu juvenilne spondiloartropatije. *Zbornik radova VII pedijatrijskog kongresa, Osijek 2006.* (Sažetak #182).
67. Flatø B, Hoffmann-Vold A-M, Reiff A, Førrø O, Lien G, Vinje O. Long-Term Outcome and Prognostic Factors in Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3573-3582.
68. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TC, Weisman MH, Davis JC. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007 Jun 29 (doi:10.1136/ard.2007.072512).
69. Kasapçopur O, Demirli N, Özdoan H, Apeylan M, Çaliskan S, Sever L, Arisoy N. Evaluation of cla-

ssification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies *Rheumatol Int* 2005;25:414-418.

70. Behrens EM, Beukelman T, Cron RQ Juvenile idiopathic arthritis classification criteria: loopholes and diagnosis software. *J Rheumatol* 2007;34:234.

71. Bloom B, Tucker LB, Miller LC, Schaller JG. Fibrin d-dimer as a marker of disease activity in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1620-5.

72. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 2004;50:1286-95.

73. DeBenedetti F, Meazza C, Oliveri M. et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-4826.

74. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006;54:1595-1601.

75. Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, Paul M, Woo P. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1954-1965.

76. Yokota S, Miyama T, Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:818-825.

77. Woo P, Wilkinson N, Prieur A, Southwood T. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1281-R1288.

78. Pascual V, Allantaz F, Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *JEM* 2005;201:1479-1486.

79. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr* 2004;45:856-857.

80. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin-1 receptor agonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2071-2075.

81. Lovell D, Giannini E, Kimura Y. et al. Preliminary evidence for bioactivity of IL-1 Trap (rilona-

cept), a long acting IL-1 inhibitor in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006.

82. Lovell DJ, Ruperto N, Prieur A-M, Paz E, Rubio Pérez NE. et al. Assessment of Open Label Co-Stimulation Blockade with Abatacept in Children and Adolescents with Active Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00095173?order=16>. (citirano 28.8.2007)

83. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clin Pract* 2006;2:28-34.

84. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:401-403.

85. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A. et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.

86. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548-552.

87. Kounami S, Yoshiyama M, Nakayama K. et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Acta Haematol* 2005;113:124-129.

88. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, Brunner HI, Griffin T, Graham TB, Sherry DD, Passo MH, Ramanan AV, Filipovich A, Grom AA. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:965-971.

89. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120-4.

90. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Medicine* 2006;3:1242-1249.

91. Chitkara P, Stojanov S, Kastner DL. The Hereditary Autoinflammatory Syndromes. *Pediatr Inf Dis J* 2007;26:353-354.

92. Grateau G, Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;305:127-60.

93. Drenth JPH, van der Meer JWM. The Inflammasome - A Linebacker of Innate Defense. *NEJM* 2006;355:730-732

94. Lamkanfi M, Kanneganti TD, Franchi L, Núñez G. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007;82:220-5.

95. Dinarello CA. Mutations in cryopyrin: Bypassing roadblocks in the caspase 1 inflammasome for in-

- terleukin-1beta secretion and disease activity. *Arthritis Rheum* 2007;56:2817-2822.
96. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM. et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell* 2007;25:713-24.
97. Mariathasan, S, Weiss D, Newton K, McBride J, O'Rourke K. et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006;440:228-232. (doi:10.1038/nature04515).
98. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;185-90.
99. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR. et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology* (Oxford) 2001;40:579-84.
100. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM. et al. Hyper IgD (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002;130:484-8.
101. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44
102. Dode C, Le Du N, Cuisset L. et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002;70:1498-506.
103. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN. et al. Association of mutations in the NALP3 / CIAS1/ PY-PAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2445-52.
104. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M. et al. De Novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID). 2002;46:3340-8.
105. Goransdotter EK, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S. et al. Spectrum of perforin gene mutation in familial hemophagocytic lymphocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590-7.
106. Dierselhuis MP, Frenke J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology* 2005;44:406-408.
107. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila P S, Luotone J, Ruuskanen O, Uhari M. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007;151:289-92.
108. Milman N, Andersen CB, Hansen A. et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006;114:912-9.
109. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE. et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Human Mol Gen* 2002;11:961-9.
110. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, Munnich A, Lyonnet S, Majeed HA, El-Shanti H. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42:551-7.
111. Al-Mosawi ZS, Al-Saad KK, Ijadi-Maghsoodi R, El-Shanti HI, Ferguson PJ. A splice site mutation confirms the role of LPIN2 in Majeed syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:960-4.
112. Kanazawa N. Clinical features of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis and associating CARD15/NOD2 gene mutations. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2007;30:123-32.
113. YJ, Mailloux CM, Katherine Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease. *NEJM* 2007;356:1216-1225.
114. Poynard T, Munteanu M, Ratziu V, Benhamou Y, Di Martino V, Taieb J, Opolon P. Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem? *Ann Intern Med* 2002;136:888-95.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

EPIDEMIOLOGIJA BOLI THE PAIN EPIDEMIOLOGY

Božidar Ćurković

Sažetak

Akutna bol je najčešći simptom zbog kojeg osoba traži medicinsku pomoć. Kronična bol je značajan zdravstveni problem kako za pojedinca tako i za zajednicu. Više od polovine kroničnih bolova spada u kategoriju mišićnokoštane boli. Epidemiološke studije su limitirane nejasnom definicijom kronične boli, poteškoćama u identifikaciji i evaluaciji pa nije čudno da su podaci o prevalenciji u opsegu od 8 do 80%. Podaci Svjetske

zdravstvene organizacije pokazuju prevalenciju kronične boli od 22% a europsko praćenje od 19%. Zbog velikih varijacija u frekvenciji i nekonzistentnom odnosu boli i nesposobnosti potreban nam je globalni koncept o kroničnoj boli koji bi u konačnici doveo do boljeg liječenja i prognoze. Epidemiološka istraživanja imaju za cilj razvoj efikasne zdravstvene skrbi kroz bolje razumijevanje boli i njenog utjecaja na pojedinca i zajednicu.

Ključne riječi

bol, epidemiologija

Summary

Acute pain is the most common symptom for which patients seek medical care. Chronic pain is severe and frequent health care problem in terms of patient suffering and economic implications for the society. More than half of chronic pain related to musculoskeletal pain. Epidemiological studies on pain are limited by inconsistencies in definition, identification, and evaluation. The reported prevalence ranges from 8 to 80%. A World Health Organization Study in Primary Care showed persistent pain

in 22% of primary care patients and Survey of chronic pain in Europe showed chronic pain in 19%. Because, the large variation in frequency and the inconsistent relationship between persistent pain and disability we need to consider the global concept of chronic pain with implications for management and prognosis. Epidemiological research should have as goal the development effective healthcare interventions through better understanding of pain, impact on the individual and society.

Key words

pain, epidemiology

Uvod

Bol je individualno, multifaktorijsko iskustvo, na koje utječe kulturna sredina, prethodno osobno iskustvo, vjerovanje, ponašanje i sposobnost nošenja s problemom. Bol može biti posljedica oštećenja tkiva ali se može pojaviti i bez identificirajućeg uzroka. Povezana je s različitim stupnjem nesposobnosti. Internacionalna skupina za studij boli definirala je bol kao neugodno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo s aktualnim ili mogućim oštećenjem tkiva ili opisano u terminima takvog oštećenja (1). McCaffery je još 1968. dao jednostavnu definiciju boli kao sve što god osoba kaže da jest bol i kad god kaže da postoji (2). U praksi se bol najčešće klasificira u odnosu na trajanje kao akutna ili kronična i u odno-

su na patofiziologiju kao nociceptivna ili neuropatska. Akutna bol je najčešći razlog za samoliječenje i odlazak liječniku, a kronična bol je najčešći uzrok dugotrajne nesposobnosti. Akutna bol se vremenski ograničava na trajanje od 3 mjeseca. Uobičajeni primjeri akutne boli su: akutne bolesti, perioperativna (uključujući i postoperativnu) bol, posttraumatska (jaka trauma, minorna trauma) bol, bol kod opekline, proceduralna (dijagnostičke, terapijske procedure) bol i obstetrička bol (3,4). Uspješno liječenje akutne boli prevenira prijelaz u kroničnu bol. Rizični čimbenici perioperativni, psihološki, okolišni, i postoperativni poremećaji koji mogu dovesti do kronične postoperativne boli, mogu se prepoznati i

pomoći u sprječavanju razvoja akutne perzistentne a potom i kronične boli (5). U akutnoj boli postoji relativno visoka podudarnost boli i priležecog patološkog stanja i obično bol prestaje s rezolucijom toga stanja. Akutna bol je poglavito nociceptivna ali može biti i neuropatska. Kronična bol je definirana kao bol koja traje dulje od 3 ili 6 mjeseci iza početka ili iza očekivanog trajanja liječenja (cijeljenja). Povezanost s priležecom patologijom je slaba i nedostatna za objašnjenje prisutnosti ili ekstenziteta boli. Definira se i kao perzistentna bol koja poremećuje san i svakodnevne aktivnosti, nije u svezi s protektivnom funkcijom boli i smanjuje zdravlje i funkcionalni kapacitet. Može biti nociceptivna ili neuropatska, ili oboje, a okolišni ili emocionalni čimbenici mogu je pogoršati ili perpetuirati što rezultira nesposobnošću i loše adaptiranim ponašanjem. Posebno je pak klasificirana maligna bol koja može biti akutna i kronična i koja se razlikuje od kronične nemaligne boli u vremenskom okviru, stupnju patoloških promjena i strategiji liječenja (3,4). Kronična bol predstavlja značajan klinički, socijalni i ekonomski problem s prevalencijom od 8% do 80% ovisno o populaciji, o izabranom uzorku, metodi, definiranju kronične boli, tipu mjerenja (period vs. do-

životno) i fokusiranju na određene dijelove mišićnokoštanog sustava (6,7). Značajne razlike mogu se naći u odnosu na spol, rasu i životnu dob. Žene, na primjer, u usporedbi s muškarcima iskazuju bol češće, ona je žešća i dugotrajnija (8,9). Mišićnokoštane bolesti su najčešći uzrok kronične boli (9,10). Iako se mišićnokoštana bol najčešće pripisuje osteoartritisu često zahvaća više od 1 ili 2 zglobna područja a uzrok je nerijetko nepoznat. Utječe na funkcionalnu sposobnost i u odsusnosti radioloških promjena na zglobu. Nerijetko je bol generalizirana pa možemo čuti bolesnika kako kaže da ga sve boli. Spada li to u kategoriju proširene (generalizirane, perzistentne, disfunkcionalne) mišićnokoštane boli koju je teško definirati jer je karakterizirana pretežito opisnim terminima? (11,12,13) S druge strane, predložene definicije proširene boli ne uključuju neovisne boli na multiprimjesta i različite definirane kliničke entitete koji mogu egzistirati udruženo u pojedine osobe (12,14). Češće se javlja u žena, povezana je s bračnim statusom, edukacijom i značajno utječe na nesposobnost i afektivnu sferu. Ne treba zanemariti ni učinak na društvo u najmanje 3 vida: korištenje zdravstvenih usluga, radnu produktivnost i socijalna prava (15).

Epidemiologija boli

Carnes i sur. su našli prevalenciju kronične boli (više od pola dana u zadnjoj godini) u 45% ispitanika. U 12% ispitanika kronična bol registrirana je na 1 mjestu, u 52% na 2 do 4 mjesta, u 18% na 5-7 mjesta i u 4% na više od 8 mjesta. Dakle, oko tri četvrtine ispitanika imalo je bolove na 2 ili više mjesta. Kronična bol na samo jednom mjestu najčešće je vezana za glavu, križa, koljeno i šaku ali nije česta kao samostalna. Prevalencija križobolje bila je na primjer 25% ali prevalencija samo križobolje bila je tek 3% (14). Svebak i sur. su u norveškoj populaciji našli jednogodišnju prevalenciju kronične muskuloskletne boli, definiranu kao bol trajanja najmanje 3 mjeseca, u 44,6% ispitanika (žene 48,8% muškarci 40,4%). Proširena bol registrirana je u 12,6%, ponovo, češće u žena, a u odnosu na lokalizaciju najčešće je registrirana bol u ramenu (18,1%) (16). Eriksen i sur. našli su kroničnu bol (trajanje barem 6 mjeseci) u 19% (16% muškarci, 21% žene) danske populacije (17). Kronična mišićnokoštana bol u SAD registrirana je u 26,3% populacije (18). U švedskoj studiji registrirana je kronična bol u 55,2% ispitanika a u 90% slučajeva se odnosila na mišićnokoštanu bol. Proširena ili generalizirana bol (kronična disfunkcionalna) registrirana je u 12,8% (19). U epidemiološkim studijama mnogi aspekti boli, uključujući frekvenciju, intenzitet i lokalizaciju, udruženi su s nesposobnošću. Izostanak specifičnih simptoma utječe na kvalitetu života i troškove liječenja. Populacijske studije pokazuju najveću prevalenciju kronične boli u osoba od 60 do 80 godina života. Utjecaj boli na nesposob-

nost u odnosu je sa sociodemografskim karakteristikama, općim zdravljem (komorbiditet), ponašanjem, tjelesnom težinom, fizičkom aktivnosti, psihološkim profilom (depresija). Leveille i sur. su na uzorku starijih žena našli proširenu bol u njih 24%, a umjerenu bol na 1 mjestu ili blagu na 2 mjesta u 43%. Proširena bol najčešće je registrirana u žena dobi od 65 do 74 godine i 75-84 godine (27% u svakoj grupi). Gotovo polovina njih je bila pretila (BMI >30,18 kg/m²). Žene s proširenim bolovima imale su gotovo 3 x veći rizik za poteškoće u svakodnevnom životu (20). U australskom istraživanju kronične boli definirane kao svakodnevna bol kroz 3 mjeseca u 6 mjeseci prije intervjuja nađena je bol u 17,1% muškaraca i 20% žena. Bol je češće registrirana u osoba starije životne dobi, žena, osoba s manjim stupnjem edukacije i onih koje nemaju privatno osiguranje. Vršne vrijednosti u muškaraca zabilježene su u skupini 65-69 godina života (27%) a u žena u skupini 80-84 godine (31%). Bol je interferirala s aktivnostima svakodnevnog života u 11% muškaraca i 13,5% žena. Češće je to zabilježeno u osoba mlađe dobi, žena, i onih koje nemaju privatno osiguranje (21). U istraživanju Svjetske zdravstvene organizacije provedenom u 15 centara u Aziji, Africi, Europi i Americi nađena je prevalencija kronične boli od 22% (8). Istraživanje kronične boli u 15 Europskih zemalja i Izraelu pokazalo je učestalost kronične boli (trajanja duže od 6 mjeseci, bol u zadnjem mjesecu i u više navrata zadnji tjedan) od 19%. Intenzitet boli bio je 5 ili veći na VAS (vizualna analogna skala). Umjerenu

bol iskazalo je 66% ispitanika (5-7 VAS) a 34% jaku (8-10 VAS). Konstantne bolove imalo je njih 46%, a 54% intermitentne. Dvije do 15 godina od boli je patilo 59% ispitanika, 21% njih imalo je dijagnozu depresije, a 61% ih je bilo manje sposobno za posao. Posao je izgubilo 19% ispitanika a 13% ga promjenilo. Dva do 9 puta u zadnjih 6 mjeseci posjećivalo je liječnika 60% ispitanika. Samo 2% ispitanika bilo je u tretmanu specijaliste za bol a 1/3 ispitanika s kroničnom boli nije aktualno liječena. Nefarmakološki tretman primjenjuju 2/3 ispitanika, gotovo polovina uzima analgetike iz ručne prodaje a 2/3 uzimaju preskripcijske lijekove. Tretmanom nije zadovoljno 40% ispitanika. Razlike su opažene među pojedinim zemljama i vjerojatno su u svezi s kulturološkim razlikama. U više od 60% ispitanika evidentirana

je mišićnokoštana bol (oateoarthritis, arthritis, kralježnica) (9). Doživotna prevalencija za bol u starijoj populaciji u 60% slučajeva odnosi se na zglobne bolesti a podjednako i u općoj populaciji kad se zglobnim bolestima pridruži križbolju (3,4). Čini se da je prevalencija kronične mišićnokoštane boli značajno porasla zadnjih 40 godina. Harkness i sur. našli su porast prevalencije za 2-4 puta u sjeverozapadnoj regiji Engleske u tom periodu (22). Manje je poznat tijek kronične boli u određenom vremenskom periodu. U 4 godišnjem praćenju više od 2000 osoba s kroničnom boli prevalencija je porasla s 45,5% na početku na 53,8% na kraju promatranog perioda a 79% onih koji su imali kroničnu bol na početku imali su je i nakraju. Prosječna godišnja incidencija bila je 8,3% a prosječni godišnji oporavak 5,4% (23).

Zaključak

Epidemiološka istraživanja boli su otežana zbog poteškoća u definiciji i identifikaciji boli. Većina pristupa prevalenciji boli je metodološki ograničena. Indirektne (broj izgubljenih radnih dana, uzimanje analgetika) i direktne (fokusiranje na određenu bolest, klinike za bol, nevalidirani mjerni instrumenti i upitnici) metode istraživanja ne odražavaju stvarno stanje u zajednici (24). Epidemiološka istraživanja za krajnji cilj imaju razvoj efikasnih zdravstvenih intervencija, prevenciju i liječenje. Kronična bol bi se mogla shvatiti kao globalni sindrom jer postoje sličnosti u odgovoru na tretman neovisno o dijagnozi i mjestu boli. Utjecaj kronične boli na pojedinca i šire je evidentan. Osobe s kroničnom boli percipiraju svoje zdravlje kao loše, imaju niz funkcionalnih ograničenja u svakodnevnom i profesionalnom životu, izjašnjavaju se o slaboj kvaliteti života, iskazuju promjene na psihološkom planu

i konačno radna sposobnost im je smanjena kvantitativno i kvalitativno. Iako kronična mišićnokoštana bol značajno pogađa radnoaktivnu populaciju evidentan je porast boli sa životnom dobi. Jednako tako podaci ukazuju na povezanost mišićnokoštane boli s tjelesnom težinom (kralježnica, periferni zglobovi), rasom, zakonskom legislativom, bračnim statusom i čimbenicima koji utječu na somatizaciju (10). Više pozornosti treba posvetiti traženju etioloških i rizičnih čimbenika koji se mogu modificirati što bi pomoglo u razvijanju generičke strategije tretmana (25). Istraživati kroničnu bol kao poseban entitet ili tražiti individualne njezne uzroke stvar je subjektivne procjene. Vjerojatno je potrebno oboje (24). Trajanje (perzistiranje), intenzitet i učinak boli na nesposobnost i disfunkcionalno ponašanje su barem tri dimenzije koje bi trebalo inkorporirati u definiciju kronične boli (26).

Literatura

1. International Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain* 1986;3(Suppl 3):S1-S226.
2. McCaffery M. *Nursing practice theories related to cognition, bodily pain, and man-environment interactions*. Los Angeles: UCLA Student Store. 1968.
3. Australian Acute Musculoskeletal Pain Guidelines Group. *Evidence-based management of acute musculoskeletal pain*. Australian Academic Press Pty. Ltd. 2003.
4. American Pain Society: *Pain: Current understanding of assessment, management and treatment*. CE, online, June, 2006.
5. Shipton EA, Tait B. Flagging the pain: preventing the burden of chronic pain by identifying and treating risk factors in acute pain. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:405-412.
6. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM. et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001;89:127-134.
7. Eriksen J, Jensen MK, Sjogren P, Ekholm O, Rasmussen NK. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003;106:221-228.
8. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280: 147-151.
9. Breivik H, Collet B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
10. Brooks P. Issue with chronic musculoskeletal pain. *Rheumatology* 2005;44:831-833.
11. Wolfe F, Smythe H, Yunus M. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for

the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33: 160-172.

12. Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evolution. *Best Practice Res Clin Rheumatology* 2007;21:427-445.

13. Hunt IM, Silman AJ, Benjamin S, McBeth J, Macfarlane GJ. The prevalence and associated features of chronic widespread pain in the community using the "Manchester" definition of chronic widespread pain. *Rheumatology* 1999;38:275-279.

14. Carnes D, Parsons S, Ashby D. et al. Chronic musculoskeletal pain rarely presents in a single body site: results from a UK population study. *Rheumatology* 2007;May7,2007.

15. White KP. The occurrence and impact of generalized pain. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1999; 13:379-389.

16. Svebak S, Hagen K, Zwart JA. One-year prevalence of chronic musculoskeletal pain in a large adult Norwegian county population The HUNT study. *J Musculoskeletal Pain* 2006;14:21-28.

17. Eriksen J, Jensen MK, Sjogren P, Ekholm O, Rasmussen NK. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003;106:221-228.

18. Magni G, Marchetti M, Moreschi C. et al. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I. Epidemiologic follow-up study. *Pain* 1993;53: 163-168.

19. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *Clinical Journal of Pain* 1993;9:174-182.

20. Leveille S G, Ling S, Hochberg MC. et al. Widespread musculoskeletal pain and the progression of disability in older disabled women. *Ann Int Med* 2001; 135:1038-1046.

21. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM. et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001;89:127-134.

22. Harkness EF, Macfarlane GJ, Silman AJ, McBeth J. Is musculoskeletal pain more common now than 40 years ago?: two population-based cross-sectional studies. *Rheumatology* 2005;44:890-895.

23. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002;99:299-307.

24. Smith BH, Chambers AW, Smith CW. Chronic pain: time for epidemiology. *J Royal Soc Med* 1996; 89:181-183.

25. Smith BH, Macfarlane GJ, Torrance N. Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? *Pain* 2007;127:5-10.

26. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L. Graded chronic pain status: an epidemiologic evaluation. *Pain* 1990;40:279-291.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNE BOLI THE PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC PAIN

Jadranka Morović-Vergles

Sažetak

Bol je prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (IASP) definirana kao neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja. Bolni osjeti nastaju putem nocicepcijskog sustava koji pri opasnosti od oštećenja ili postojećim oštećenjima tkiva stvara bolne podražaje te ih provodi u središnji živčani sustav. U osnovi, bol možemo podijeliti

u dva razreda: prilagođenu (adaptivnu) i neprilagođenu (maladaptivnu). Prilagođena bol pridonosi preživljenju jer štiti organizam od ozljede. Neprilagođena bol, naprotiv, je izražaj patološkog stanja živčanog sustava. Kronična bol definirana je kao bol koja traje dulje od 6 mjeseci. Nije samo rezultat produljene osjetljivosti nociceptivnih neurona već također i utjecaja socijalnih i psiholoških čimbenika.

Ključne riječi

bol, kronična bol, nociceptori, biopsihosocijalni pristup

Summary

The International Association for the Study of Pain (IASP) describes pain as "an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage". Pain is the sensation that usually arises when noxious stimulus causes real or potential damage to bodily tissue. The neural encoding and further processing elicited by such stimuli is called nociception. Pain can be essentially divi-

ded into two categories: adaptive and maladaptive. Adaptive pain contributes to survival by protecting organism from injury. Contrary, maladaptive pain is an expression of the pathologic operation of nervous system. Chronic pain in humans has been arbitrarily defined as pain lasting for more than 6 months. It is not only results from prolonged sensitization of nociceptive neurons but also from influence of social and psychological factors.

Key words

pain, chronic pain, nociceptors, biopsychosocial approach

Bol je prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (IASP) definirana kao neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja (1-3). Ovakva definicija boli prihvaćena je i od Svjetske zdravstvene organizacije.

Bol ima svoju tjelesnu, psihičku, socijalnu i duševnu komponentu. Osjet boli praktično je jednak u ljudi svih rasa, ali podrijetlo, a i etnička skupina kojoj čovjek pripada imaju važan utjecaj na ponašanje u boli. Bol može biti različite jakosti, kvalitete i trajanja. U osnovi, bol možemo podijeliti u dva razreda: prilagođenu (adaptivnu) i neprilagođenu (maladaptivnu). Prilagođena bol pridonosi preživljenju, jer štiti organizam od ozljede ili potpomaže ozdravljenju odnosno cijelje-

nju kad se ozljeda dogodi. Neprilagođena bol, naprotiv, je izražaj patološkog stanja živčanog sustava, ta je bol kao bolest.

Prema mehanizmu nastanka bol se dijeli na nociceptivnu, neuropatsku i neuroplastičnu (4). Nociceptivna bol uzrokovana je podraživanjem nociceptora, perifernih receptora (prihvatača) za bol, koji reagiraju na podražaje koji dovode do oštećenja tkiva. Neuropatska bol javlja se pri ozljedi živca tj. uzrokovana je primarnom lezijom ili disfunkcijom živčanog sustava. Za pojavu neuropatske boli, dakle, nije nužno oštećenje tkiva, već se može pojaviti i bez perifernog štetnog podražaja, kao izraz patoloških promjena u strukturama (ionski kanali, receptori) koje su odgovorne za prijenos i obradu informacije o boli. Prema mehanizmu nastanka razlikujemo

tri skupine neuropatske boli: deaferencijacijska bol, periferna neuropatska bol i bol koja podražava simpatičku aktivnost (2,3). Neuroplastična bol (još nazvana i upalna bol) udružena je s promijenjenom podražljivosti nociceptivnih putova i javlja se u odgovoru na posrednike (medijatore) koji se oslobađaju iz upaljenog ili oštećenog tkiva. Rasprave o tomu gdje uključiti četvrtu vrstu boli, funkcijsku bol, koja se javlja u nekim medicinski nedovoljno objašnjenim poremećajima kao fibromijalgiji, sindromu iritabilnog kolona ili tenzijskoj glavobolji su u tijeku. U svim ovim poremećajima očita je minimalna patologija na periferiji i smatra se da su simptomi odraz poremećenog nociceptivnog puta na višim centralnim razinama (4).

Bol u trajnim mišićno-koštanim bolestima najčešće je neuroplastična. Naime, pri mišićno-koštanim ozljedama ili bolestima oslobađaju se brojne tvari čija djelovanja uključuju i poticanje osjeta boli. Tvari koje pobuđuju osjet boli ili snižuju prag podražaja nociceptora nazivamo algogenim tvarima. Primjerice, povišenje koncentracije K^+ (pri tkivnim oštećenjima) ili H^+ (pri ishemiji, kad u anaerobnom metabolizmu nastaje mliječna kiselina) u mikrookolišu nociceptora pobuđuje osjet boli. Biogeni amini (histamin i serotonin) i bradikinin podražuju nociceptore ali i snižavaju njihov prag tako da pojačavaju djelovanje drugih podražaja. Prostaglandini pojačavaju algogene učinke histamina i bradikinina (2). Nadalje, posrednici upalnih reakcija uzrokuju vazodilataciju i povećavaju propusnost kapilara sa sljedećim nastankom edema koji pak, mehaničkim podražajem nociceptora izaziva bol (2,4).

Bol je jedan od signala ugroženosti jedinke. Specijalizirani (nociceptivni) put je odgovoran za početni odgovor na akutno ili potencijalno oštećenje tkiva. Dakle, bolni osjet nastaje putem nocicepcijskog sustava koji se aktivira u slučaju prijetećeg ili stvarnog oštećenja tjelesnih struktura i svojim aferencijama provodi bolne podražaje prema središnjem živčanom sustavu (SZS). Nociceptori su prihvatači (receptori) za bol. Istraživanja nisu omogućila jasno prepoznavanje receptora namijenjenih isključivo primanju bolnih podražaja, uz iznimku tzv. algofornih receptora u zubnoj srži. Razlog je tomu što i intenzivno podraživanje uvjetno nespecifičnih receptora može prouzročiti bolni osjet te je stoga određivanje nociceptora samo funkcijske naravi. Većina istraživača suglasna je da su posrijedi živčani završeci. Dvije su vrste živčanih završetaka odnosno živčanih vlakana: mijelinizirana A delta vlakna i nemijelinizirana C vlakna. Mijelinizirana vlakna se slobodno razgranjuju poput drveta, a nemijelinizirana oblikuju neučahurene klupčaste tvorbe. Široko su rasprostranjena u koži, potkožnom tkivu, pokosnici, zglobnim čahurama, sinoviji, mišićnim ovojnicama, tetivama, fascijama, čahurama organa, senzornim opnama i unutrašnjim or-

ganima (1,2,4). Rezultati nedavnih istraživanja kojima su otkrivena senzorna vlakna u svim dijelovima kosti, uključujući koštanu srž i mineralni dio kosti, promijenila su klasičnu spoznaju da samo periostalni dio kosti obiluje živčanim završecima i važna su za razumjevanje simptoma pri prijelomu kosti, pri tumorima kostiju i stanjima kao što je osteoartritis gdje su uočene promjene u subhondralnom dijelu kosti (5).

Nociceptora ipak nema u svim tjelesnim područjima, primjerice u parenhimnim organima, pa kada se bolni podražaji u njima pojave, bol se očituje u udaljenome mjestu (primjerice, u Headovim hiperalgijским područjima).

Zbivanja od pojave podražaja do nastanka živčanih impulsa još nisu potpuno istražena, ali je uvriježeno podijeliti ih u tri stadija: mehanokemijski dio prima i oblikuje podražaj, transduktor primljenu energiju pretvara u električnu, a provodni dio električni impuls predaje aksonu. Prihvatačke značajke nociceptora određene su njihovom ekspresijom prijenosnih ionskih kanalnih receptora. Najvećim dijelom su neselektivni, kationski ili Na^+ kanali koji se otvaraju kemijskim ligandima, s toplinom i mehaničkim pritiskom (2,4,6). Aktivacijom dolazi do utoka Na^+ i Ca^{++} što uzrokuje depolarizaciju membrane. Nadalje, ovo može voditi aktivaciji naponom reguliranih Na^+ kanala kojim započinje prolom akcijskih potencijala koji ogleda intenzitet i trajanje štetnog podražaja (nokse) (4,6). Poznato je da unutar zgloba i pod normalnim uvjetima visok postotak nociceptora ne odgovara na mehaničke ili toplinske podražaje ni u fiziološkim niti škodljivim uvjetima. Ovi nociceptori su stoga nazvani "spavajućim" ili "tihim", a aktivni postaju samo u patološkim stanjima koja su udružena s, primjerice, sinovitisom (7).

Nociceptivni put, kao što je to slučaj u svim živim tkivima, ne postoji izolirano već je pod utjecajem brojnih čimbenika, unutrašnjih i vanjskih. Već spominjani PG, kao primjerice PGE2 djeluju snižavajući prag podražljivosti brojnih receptora, uključujući toplinski osjetljive receptorske kanale i naponom regulirane Na^+ kanale. Mehanizam djelovanja uključuje receptorom potaknutu aktivaciju adenil ciklaze, sa sljedećim povećanjem razine cAMP i rezultira aktivacijom protein kinaze A (PKA). Povećanje unutarstanične razine kalcija aktivira protein kinazu C (PKC). Obje kinaze fosforiliraju daljnje ciljane receptore i ionske kanale (6). Funkcijska posljedica povećanja osjetljivosti receptora je da nociceptori postanu spontano aktivni ili, što je češće, budu aktivirani s puno nižim intenzitetom podražaja nego prije. Drugi posrednici, kao primjerice endogeni opiodi i kanabinoidi, djeluju na periferiji snižavajući nociceptorsku aktivnost. Fosforilacija i drugi post-translacijski učinci na postojeće receptore i ionske kanale važni su u akutnim prilikama, dok u poremećajima povezanim s perzistentnim bolestima transkripcijska regulaci-

ja s povećanjem broja receptora i ionskih kanala na genomskoj razini postaje mnogo značajnija. Na ovaj način trajna upala ili ozljeda povezana je s "fenotipskim prekapčanjem" i promjenama receptorskog profila te funkcijskog izražaja stanice (4). Također, povećano je i stvaranje neuropeptida tvari P te peptida povezanim s kalcitoninskim genom koji sudjeluju u modifikaciji središnje živčane podražljivosti i periferne neurogene upale. Konačno dolazi i do indukcije novih receptora, kao TNF receptora, što može protumačiti antinociceptivni učinak (potiskivanje boli) anti-TNF lijekova u reumatoidnom artritisu i drugim artropatijama (8).

Vlakna za bol ulaze u kralježničnu moždinu putem spinalnih ganglija i stražnjih korjenova spinalnih živaca i završavaju u sinapsama dorzalne sive tvari. Postsinaptička vlakna velikim se dijelom križaju i tvore uzlazne putove (koji provode osjet boli i temperature) koji završavaju u talamusu, retikularnoj tvari produžene moždine i malog mozga te cervikalnim jezgrama. Iz talamičkih jezgara, nocicepcijski impulsi putem talamokortikalnih sveza završavaju u somatosenzornoj kori tjemnog režnja (2,3). Međuodnos talamusa s kortikalnim asocijacijskim dijelovima tjemnog režnja pridodaju spoznaji boli i prijašnja bolna iskustva (iskustvena percepcija). Preko veza s hipotalamusom i limbičkim sustavom bolni podražaji pokreću stresni odgovor, a veze s retikularnom tvari potiču budnost. Osnovni neurotransmiter za nociceptivne neurone u kralježničnoj moždini je ekscitatorna aminokiselina glutamat. Pod bazalnim uvjetima glutamat aktivira alfa-amino-5-hidroksi-3-metil-4-isoksazol propionski kiselinski (AMPA) receptor na drugom neuronu i služi kao medijator za prijenos boli. Ovaj ionsko kanalni receptor je selektivan uglavnom za natrij, s aktivacijom dolazi do ulaska natrija i sljedstvenog otonca aksonskog potencijala.

Modulacija prijenosa boli kroz kralježničnu moždinu pod utjecajem je i kontrolom i lokalnog i silaznih (descendentnih) sustava. Silazni inhibicijski sustav boli posebice je važan u prilagodbi prijenosa bolnih impulsa. Iz periakveduktne sive tvari srednjeg mozga polaze serotoninergična vlakna koja završavaju na stanicama stražnjih rogova kralježnične moždine (2,3). Vjerojatno oslobađanje beta-endorfina, jednog od brojnih inhibicijskih neurotransmitera, potiče aktivnost silaznog inhibicijskog sustava boli. Adrenergični silazni inhibicijski put polazi iz lokus ceruleusa a analgetički učinak ostvaruje se putem alfa 2-receptora, dok serotonin preko različitih 5-HT (5-hidroksiptamin) receptora može djelovati ili inhibirajući ili pojačavajući perzistirajuću bol. Brojni čimbenici, primjerice, stres, strah, depresija, tjeskoba mogu djelovati na aktivnost silaznih mehanizama inhibicije boli.

Lokalni ili segmentalni mehanizmi uključuju širok raspon stanica koje odgovaraju i na nociceptivna i ne-

nociceptivna vlakna iz relativno velikog područja. Štetni podražaji koji dolaze u središnji živčani sustav su ekscitatorni, dok podražaji iz okolnih regija koji nisu štetni su inhibitorni, čime se mogu objasniti analgetski učinci akupunkture i transkutane živčane stimulacije.

Receptori za opioide, kanabinoide, gama-amino-maslačnu kiselinu (GABA) i različiti kalcijски kanali prisutni su na presinaptičkim završetcima primarnih nociceptora i služe modulaciji otpuštanja glutamata. Postsinaptička modulacija također se ostvaruje putem kalijevih i kloridnih kanala, koji odgovaraju na opioide i GABA i stvaraju hiperpolarizacijski inhibicijski potencijal.

Akutna tkivna ozljeda rezultira u povećanoj učestalosti i trajanju aksonskog potencijala koji dolazi u kralježničnu moždinu. Otonac je oslobađanju različitih neuromodulatora, uključujući i tvar P iz središnjeg nociceptivnog terminala s učinkom funkcijskog nemasikiranja receptora za glutamat na drugom neuronu. Taj N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor ne sudjeluje u odgovorima na akutni podražaj, ali je uključen u stanjima trajne neuroplastične i neuropatske boli (9). Taj receptor je kalcijски kanal i rezultat njegove aktivacije je ulaz kalcija i aktivacija kinaza ovisnih o kalciju uključujući i PKC. Kao i na periferiji ove kinaze fosforiliraju receptore na membrani kao i kalcijске kanale, što rezultira promjenom stanične aktivnosti.

U trajnim bolnim stanjima očite su promjene genske regulacije u drugom neuronu. Nedavna istraživanja upućuju na važnost glija stanica kao snažnog modulatora nociceptivne aktivnosti na nivou kralježnične moždine (10). Aktivirane glija stanice stvaraju citokine, primjerice IL-1 i IL-6, koji potom stimuliraju oslobađanje medijatora: dušičnog oksida i čimbenike rasta. Nadalje, zapažena je ekspresija ciklooksigenaze-2 i u neuronskom i ne-neuronskom tkivu usporedo s povećanjem PG, posebice PGE2 u cerebrospinalnom likvoru.

Funkcijski, čini se da postoje dva sistema u mozgu, svaki odgovoran za različite vidove primanja boli. Lateralni bolni sistem (uključuje lateralnu talamičku jezgru i somatosenzornu koru) koji djeluje brzo i neuroni su raspoređeni prema somatotopičnom obrascu. Smatra se da je prvenstveno odgovoran za senzornodiskriminativni vid boli, uključujući lokalizaciju i identifikaciju štetnog podražaja. Medijalni bolni sustav (uključuje medijalne talamičke jezgre, prednji cingulum i dorzolateralni prefrontalni korteks i vjerojatno, strukture važne za procesiranje straha, kao što su amigdala) je sporiji i nije somatotopan. Deaferencija prednjeg cinguluma ne poništava kroničnu bol ali smanjuje njezin neugodu.

Sažimajući sve eksperimentalne podatke i nemogućnost da se ijednim kortikalnim oštećenjem ukloni bol dolazi se do zaključka da ne postoji jedan ili "ultimativni" bolni centar. Kao i vid, čini se da se i osjećaj boli procesira u paralelnim mrežama ili matricama

Tablica. Mehanizmi kronične boli
Table. The mechanisms of chronic pain

Mehanizam	Primjer
Trajna aktivacija nociceptora	Nenormalno mehaničko stanje tkiva
Trajna periferna osjetljivost	Kronična upala ili oštećenje aksona
Trajna ektopijska izbijanja u nociceptorima	Lezija vlakna ili ganglija stražnjih korjenova
Trajna centralna osjetljivost	Nastaje zbog trajne periferne osjetljivosti, perifernog ektopijskog izbijanja ili dugotrajnih promjena neurona
Povećano silazno promicanje	Sekundarna hiperalgezija tijekom upale
Gubitak inhibicije bilo segmentalne ili silazne	Redukcija funkcije loklanih GABAergičnih i glicinergičnih neurona
Strukturne promjene neurona i sinaptičkih veza	Stvaranje simpatičkih vlakana spinalnih ganglija

koje su raspoređene u kortikalnim i subkortikalnim strukturama.

Kronična bol definirana je kao bol koja traje duže od 6 mjeseci (11). Patofiziološki mehanizmi koji se javljaju u prolongiranom akutnom, klinički bitnom, bolnom stanju mogu također djelovati i u kroničnoj boli, a navedeni su u tablici. U kroničnoj boli, mogu se javiti i drugi mehanizmi koji se ne javljaju u produljenim akutnim stanjima. Kronična bol može biti rezultat trajnog patološkog stanja koje aktivira nociceptivni sustav, kao primjerice u reumatoidnom artritisu, koji je per se kroničan. Teoretski je, također moguće da patološko stanje na periferiji iščezava, ali da promjene inducirane u aferentnim putevima i strukturama SZS traju. Nadalje, brojni psihološki i socijalni čimbenici utječu na trajanje boli (3). U posljednjih desetak godina veliki pomak je učinjen u spoznaji o kroničnoj boli: od tradicionalnog pristupa kroničnoj boli (u kojem se kronična bol razma-

trala kao mehanički problem ili pak, izražaj psihogenih problema koji su joj u podlozi) prema više dinamičkom znanstvenom pristupu kroničnoj boli. Biopsihosocijalni pristup kroničnoj boli s pridruženim ponašanjem u kroničnoj boli smatra se rezultatom normalnog psihološkog procesa: normalni proces koji je prilagođen u akutnoj boli, ali disfunkcijski u nenormalnom stanju kronične boli. Bolesnici mogu zatim ući u začarano kolo psihičkih, emocionalnih, spoznajnih (kognitivnih) problema kao i problema ponašanja (3). Međutim još uvijek se relativno malo zna o specifičnim biobihevijoralnim mehanizmima koji vode kroničnoj boli. Daljnja istraživanja i saznanja bit će od pomoći i u boljem i učinkovitijem liječenju bolesnika.

Rad je nastao iz projekta "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu" br. 198-1081874-0183 odobrenom od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

Literatura

1. Keros P. i sur. Nastanak bolnih osjeta. U: Međić-Šarić M. *Bol i suzbijanje boli*. Zagreb. 2002.
2. Gamulin S. i sur. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2005.
3. Breivik H, Shipley M. *Pain best practice & research compendium*. Oxford: Elsevier. 2007.
4. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism - specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;16:441-451.
5. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC. i dr. Origins of skeletal pain: Sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 2002;113:155-166.
6. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Ann Rev Physiol* 1999;61:835-856.
7. Schaible H-G, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993;55:5-54.
8. Inglis JJ, Nissim A, Lees DM. i dr. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R807-R816.
9. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesthes* 2001;87:1-9.
10. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:973-985.
11. Allan L, Zenz M. Chronic Pain: A Review. *Excerpta Medica Medical Communications*, Almere. 1999.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

DIJAGNOSTIKA KRONIČNE MIŠIČNOKOŠTANE BOLI THE DIAGNOSTICS OF CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN

Đurđica Babić-Naglić

Sažetak

Kronična bol je perzistirajuća bol koja može biti kontinuirana ili recidivirajuća, dovoljno je dugog trajanja i intenziteta da narušava opće stanje organizma, funkcioniraje i kakvoću života bolesnika. Kronična bol je bolest per se koju treba dijagnosticirati i liječiti neovisno od patološkog organskog supstrata. Senzorna, afektivna i kognitivna komponenta čine kompleks kronične boli. Vizualna analogna skala, numerička i verbalna

skala su unidimenzionalni instrumenti procjene intenziteta boli. McGill Pain Questionnaire i Brief Pain Inventory su najpoznatiji multidimenzionalni instrumenti koji respektiraju afektivnu i kognitivnu sferu. Za ocjenu funkcionalnog statusa bolesnika primjenjuju se upitnici specifični za bolest i opći, generički upitnici. Uspješan tretman boli započinje ispravnom inicijalnom dijagnozom bolesti i boli.

Ključne riječi

kronična mišićnokoštana bol, dijagnoza, instrumenti mjerenja

Summary

Chronic pain is defined as persistent pain, which can be either continuous or recurrent and of sufficient duration and intensity to affect patient's well-being, level of function and quality of life. The assessment should include the use of structured instruments to determine the severity, the impact of psychosocial factors and function. Sensory, affective and cognitive factors contribute to the persistence of pain. Visual ana-

logue scale, numeric and verbal scale are common unidimensional instruments for measurement of the pain intensity. McGill Pain Questionnaire and Brief Pain Inventory are widely used multidimensional tools. Disease specific and generic questionnaires should be applied to assess disability on personal level. Appropriate diagnosis of chronic pain is the first step to successful treatment.

Key words

chronic musculoskeletal pain, diagnosis, measurement instruments

Uvod

Bol je kardinalni reumatološki simptom prisutan kod gotovo svih reumatskih bolesnika. Bolesnici s osteoartritisom (OA) i reumatoidnim artritisom (RA) suzbijanje boli svrstavaju na prvo mjesto terapijske intervencije (1,2,3) i bol smatraju glavnim razlogom narušenog zdravlja (4). U mišićnokoštanim bolestima bol je simptom bolesti i simptom disfunkcije. Definicija boli je složena, opisuje percepciju, a ne stimulus i teško bi se mogla razumjeti da svi nemamo iskustvo boli. Kronična bol je različita od akutne i daleko složeniji klinički problem, a cilj liječenja nije eliminacija nego kontrola i modulacija boli do podnošljive granice koja dozvoljava zadovoljavajuću funkciju. Akutna bol je jasno definirana, predviđiva, izlječiva, svrsishodna i prolazna dok je kroničnu

bol teže odrediti, neovisna je o patološkom organskom supstratu, evaluacija bolesnika je kompleksnija, a liječenje dugotrajnije s neizvjesnim ishodom. Kronična bol je definirana kao perzistirajuća bol koja može biti kontinuirana ili recidivirajuća, dovoljno dugog trajanja i intenziteta da narušava opće stanje organizma, funkcioniranje i kakvoću života bolesnika (5). Ne može se striktno vremenski odrediti iako se mora uzeti u obzir predvidivo vrijeme liječenja neke bolesti, ozljede ili stanja što u reumatologiji okvirno iznosi 6 tjedana. U većini definicija kronične boli trajanje boli određeno je s 3 ili 6 mjeseci, a sve češće se spominje 6 tjedana. Bolest ili ozljeda su uzroci akutne boli dok kroničnu bol generiraju i drugi faktori. Specifični dijagnostički postupak procjene kro-

nične boli kao zasebne bolesti indiciran je ako zaostane nerazjašnjena perzistirajuća bol nakon očekivanog perioda izliječenja (ozljeda, operativni zahvat) ili postignuća zadovoljavajuće kontrole kronične bolesti (osteoartritis, reumatoidni artritis). Kronični bolni sindrom je bolest i najteža komplikacija kronične boli koja utječe na opće stanje i funkcioniranje bolesnika na svim razinama s dominantnom psihosocijalnom komponentom. Kronična bol je multifaktorijalna i multidimenzionalna, a kako organski supstrat nije jedini odgovoran za kliničko očitovanje potrebno je primijeniti multidisciplinarni dijagnostički i terapijski pristup usmjeren prema bolesniku i temeljen na biopsihosocijalnom modelu kronične bolesti. Biološka dimenzija je postojeća patologija i senzorni (nociceptivni) mehanizmi s jasno definiranim učincima na percepciju boli. Psihološka dimenzija bo-

Klinička obrada

Klinička obrada bolesnika s kroničnom boli sadrži sve elemente klasičnog kliničkog pristupa u kojem je važno postaviti patofiziološku dijagnozu i postići kontrolu osnovne bolesti i simptoma. Kada se to zadovolji, a bolesnik i dalje ima bolove tada se valja usredotočiti na bol kao dominantni uzrok disfunkcije i morbiditeta. Posebno je u reumatologiji poznata diskrepancija nalaza obrade, intenziteta boli i nesposobnosti. Oko 10% bolesnika s OA koljena i normalnim radiološkim nalazom ima bol i nesposobnost i suprotno tome ima 40% do 70% bolesnika s radiološkom slikom OA koji nemaju bolove ni nesposobnost (6). Oko 30% ljudi s patološkim nalazom radiološke obrade lumbalne kralježnice nema nikakve tegobe i obrnuto, ima bolesnika s kroničnom križboljom bez radiološki vidljive patologije (7,8). Bolesnici s fibromijalgijom imaju generaliziranu bol bez dokaza organske patologije za razliku od bolesnika s RA "typus robustus" koji su gotovo bez bolova, a imaju ekstremno razvijene destrukcije zglobova. Sustavna klinička evaluacija kronične boli zanemarena je u svakodnevnoj praksi i to je jedan od razloga lošeg liječenja boli i nezadovoljstva bolesnika. Kronična bol ima senzornu, afektivnu i kognitivnu komponentu koje su odgovorne za kliničku sliku (9). Senzornu komponentu predstavlja nocicepcija kao neurofiziološki obrambeni fenomen detekcije bilo kakvog oštećenja tkiva što ne znači uvijek bol. Afektivna sfera boli ovisi o psihološkom profilu osobe i zasniva se na doživljaju pojedinca bez obzira na objektivni razlog (patnja, naglašavanje tegoba, tjelesna ekspresija boli - klinička slika boli (grimase, stenjanje,

Evaluacija kronične boli

Svaki bolesnik s kroničnom boli zaslužuje strpljivu detaljnu analizu kojom se određuje lokalizacija, intenzitet, kvaliteta, način nastanka, trajanje, dnevne/tjedne varijacije, percepcija i ekspresija bolesnika, način

li sastoji se od afektivne (negativne emocije, depresija, anksioznost, srdžba) i kognitivne (strah, nemoć, gubitak samopouzdanja, prihvaćanje i rješavanje problema, dramaturgizacija) sfere. Nerijetko je zanemarena iako ima značajan utjecaj na percepciju boli jer se korekcijom psiholoških faktora može ublažiti doživljaj bolne senzacije. Socijalna dimenzija odnosi se na interakciju s okolinom, odnose u obitelji i na poslu, različite barijere, kulturološke i vjerske običaje. Prema ovoj koncepciji biološka je odgovorno za organski poremećaj dok psihosocijalni faktori orkestriraju percepciju i ponašanje bolesnika. Ciljevi liječenja postavljaju se na temelju kliničke obrade u kojoj je naglasak na karakter i intenzitet boli te njenog utjecaja na funkciju i opće stanje bolesnika. Farmakoterapija je u funkciji osposobljavanja za aktivnost, a prednost imaju sve rehabilitacijske metode.

inaktivnost), ukupno ponašanje). O kognitivnim funkcijama ovisi razumijevanje i prihvaćanje problema, suradnja i motivacija bolesnika. Kako je doživljaj boli subjektivni fenomen jedine pouzdane podatke može dati bolesnik od kojih se svaki prihvaća kao istinit bez obzira na rezultate objektivne laboratorijske i druge obrade (10). Multidimenzionalni koncept kronične boli nameće složen klinički pristup u kojem se respektira svaka komponenta. U prvoj fazi evaluacije najvažnije je odrediti porijeklo i patološki organski supstrat na izvoru boli te ga povezati s kliničkom slikom što je moguće kod akutne dok kod kronične boli može postojati diskrepancija patologije i percepcije. Nadalje treba sagledati opsežnost problema s naglaskom na percepciju boli (intenzitet), doživljaj i funkcioniranje bolesnika u svim vidovima života te konačno ocijeniti da li su izjave i ponašanje bolesnika u skladu s postojećom patologijom i postoje li neki psihosocijalni razlozi za pogoršanje, nadgradnju ili disimulaciju (11). Poznata je različita osjetljivost na bol među etničkim skupinama tako da osobe iz toplijih krajeva u pravilu signaliziraju jaču bol kod iste patologije. Nizozemske bolesnice s RA bilježe za 57% manji intenzitet boli u odnosu na podjednaku skupinu bolesnica iz Egipta (12). Zaposlene bolesnice također imaju značajno manju bol nego nezaposlene.

Inicijalna klinička obrada boli kao simptoma predstavlja klasični biomedicinski pristup u funkciji postavljanja patofiziološke dijagnoze, odabira terapijske intervencije te prognoze koji je dostatan u slučaju akutne boli dok kronična bol zahtijeva složeniji postupak evaluacije.

ublažavanja i pogoršanja boli, motivacija za sudjelovanje u programu liječenja i utjecaj boli na život bolesnika. Katkada bolesnik navodi kako je regionalni problem prerastao u politopnu ili generaliziranu bol (OA kuka ili

koljena uz postupni razvoj bolova u kralježnici i rame-nima). Doživljaj i intenzitet boli ovisi o psihološkom profilu bolesnika tako da se pri prvom kontaktu može prepoznati eventualna psihopatologija (anksioznost, ne-kritičnost, depresija). Od samog početka nužno je poticati motivaciju i adereneciju bolesnika za program liječenja. Psihosocijalni faktori važni su kao posljedica i uzrok kronične mišićnokoštane boli. Narativna faza obrade ima dijagnostičku vrijednost, ali isto tako znači upoznavanje bolesnika kao osobe s određenim problemom od koje se očekuje partnerstvo u dijagnostičkom i terapijskom procesu.

Instrumenti procjene težine boli su ključni i temelj uspješnog tretmana jer na neki način dozvoljavaju kvantifikaciju percepcije. U tu svrhu osmišljeni su različiti psihometrijski testovi procjene intenziteta i drugih obilježja boli. Izjava bolesnika jedini je i najvjerodostojniji dokaz prisutnosti i intenziteta boli. Instrumenti praćenja kompleksa boli moraju biti jednostavni i razumljivi za sve bolesnike bez obzira na dob, rasu, spol, vjeru i psihosocijalni status što je teško ostvarivo. U kliničkoj primjeni su unidimenzionalni i multidimenzionalni upitnici. Unidimenzionalni upitnici odnose se na jedan aspekt boli, prvenstveno intenzitet i najčešće se koriste u kliničkom radu. Preferiraju se multidimenzionalni upitnici kojima se ispituje više aspekata boli. Uključuju lokalizaciju, kvalitetu, senzorne karakteristike, intenzitet, trajanje, faktore koji pogoravaju ili ublažavaju bol te fizičke i afektivne sastavnice boli. Najbolje ih je primijeniti kod inicijalne evaluacije, ponavljati u redovitim vremenskim razmacima i uspoređivati učinak liječenja. Osim kvantitativne (intenzitet) i kvalitativne (multidimenzionalni upitnici) procjene boli kao simptoma/bolesti bitno je odrediti i njen utjecaj na funkcioniranje bolesnika u dnevnim aktivnostima.

Unidimenzionalni instrumenti procjene intenziteta boli su: vizualna analogna skala (VAS), numerička skala (Likertova skala), verbalna skala i slikovna skala s prikazima različitih izraza lica (od radosti do plača) (13). Rezultat analognih skala atribuirao samo jednu kvalifikaciju (najčešće intenzitet) boli što je nedovoljno za potpuno razumijevanje problema jer ne znamo koja je komponenta najodgovornija u bolesnika pojedinca. U svim analognim skalama bolesnik kvantificira svoju percepciju stupnjevanjem od bezbolnog stanja do najgore boli koju može zamisliti, a izražava se na liniji od 0-100 mm ili brojevima od 0-10, verbalno (od bezbolno do najjača bol) ili prema izrazu lica u nizu slika. Vizualna analogna skala prikladna je kod kronične boli bilo kojeg porijekla te djece starije od 5 godina (14). Otežana je primjena u osoba s kognitivnim oštećenjem, demencijom ili postoperativno jer tada ima slabu reproducibilnost. Numerička skala je u najširoj upotrebi za ocjenu učinka terapije, ne preporuča se primjena kod vrlo starih ljudi i oso-

ba oštećenog vida, sluha i kognicije. Verbalna skala je najjednostavnija i prihvatljiva metoda ocjene intenziteta boli u odraslih. Niže obrazovani bolesnici preferiraju verbalnu skalu. Slikovna skala predviđena je za djecu i odrasle kada postoji komunikacijska barijera (15). Na temelju kvantifikacije intenziteta kronične boli postavljaju se ciljevi liječenja i bira terapija. Što je veća inicijalna vrijednost i zahtjevi liječenja su veći. Općenito se smatra da je 30% smanjenje intenziteta kronične boli zadovoljavajući ishod (16). Minimalno klinički značajno poboljšanje/pogoršanje u bolesnika s RA sa srednje jakom boli (VAS 3-4) postiže se kod pada/povećanja vrijednosti na VAS skali za 0,5 i 1,1 jedinice (17). Ocjena intenziteta boli manja je kod bolesnika s višim stupnjem obrazovanja. Usporedbom broja bolnih mjesta na tijelu s intenzitetom boli može se objasniti tek 44% VAS vrijednosti (17), a za ostalo su vjerojatno odgovorne ostale komponente kompleksa boli. Što je početni intenzitet boli veći terapija je zahtjevnija i potrebno je postići veći pad na analognoj skali da ga pacijent prepozna kao djelotvornu intervenciju. U istraživanju skupine reumatoloških bolesnika (RA, OA, PsA, tendinitis) gdje su inicijalne vrijednosti na VAS iznosile 6 jedinica dakle, na granici jake boli klinički značajan pad na VAS iznosi 30 mm ili 55% početne vrijednosti (18). Analogne skale dio su procjene subkategorija u multidimenzionalnim upitnicima.

Multidimenzionalni upitnici obuhvaćaju intenzitet i sva druga obilježja boli (lokalizacija, distribucija, faktori pogoršanja/poboljšanja, emocionalni parametri, socijalna interakcija i drugo) što daje potpuniju sliku kliničkog sindroma kronične boli. Primjenu ovih instrumenata otežava njihova složenost i razumijevanje od strane bolesnika tako da nisu prikladni za sve bolesnike. Postoji čitav niz različitih upitnika, a najpoznatiji su McGill Pain Questionnaire (MPQ) (19) i Brief Pain Inventory (BPI) (20). Ronald Melzack na Sveučilištu McGill, Montreal kreirao je pred više od 30 godina MPQ temeljen na multidimenzionalnom konceptu boli. Upitnik sadrži senzorno-diskriminacijsku, afektivno-motivacijsku i kognitivno-evolutivnu dimenziju boli. Sastoji se od 3 osnovna dijela: ocjena intenziteta aktualne boli verbalnom skalom (0-5); lokalizacija boli označavanjem bolnih mjesta na grafičkom prikazu ljudskog tijela (prednja i stražnja strana) i opis percepcije boli s osamdesetak ponuđenih pojmova (atributa) boli podijeljenih u 20 subkategorija koje obuhvaćaju sve elemente boli. Za ispunjavanje upitnika potrebno je 10-20 minuta, a završena osnovna škola najniži je stupanj obrazovanja bolesnika koji to može ispuniti. Upitnik omogućava multidimenzionalnu kvalifikaciju boli u relativno kratkom vremenu, diskriminira promjene i dobar je indikator učinka liječenja. Postoji i jednostavnija, kraća varijantna originalne verzije MPQ (SF-MPQ) s 15 atributa boli koji se

Tablica. Klinička slika kronične boli kod osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i kronične križobolje
Table. Pain behaviour associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and chronic back pain

Osteoarthritis (28)	Reumatoidni artritis (29)	Kronična križobolja (30)
Poštedita	Poštedita	Bolna osjetljivost (površinska, neanatomska)
Trljanje	Grimase	Simulacija provokacijskih testova (aksijalno opterećenje, rotacija)
Rasterećenje	Zamatanje	Distrakcija (sjedeci Lasagueov test)
Rigidnost	Uzdisanje	Regionalni poremećaj (senzorni, motorni)
Fleksija zgloba	Rigidnost	Hiperreakcija
	Trljanje	

odnose na senzornu i afektivnu komponentu, a svaki se ocjenjuje numerički (0-3) (21).

Brief Pain Inventory je originalno osmišljen kao instrument procjene i praćenja maligne boli, ali je s vremenom široko prihvaćen u kliničkim ispitivanjima i rutinskom radu kod evaluacije svih vrsta kronične boli (20). Numeričkom skalom mjeri senzornu komponentu boli (intenzitet) i utjecaj boli na život bolesnika (nesposobnost), a na dijagramu lokalizaciju boli. Prihvatljiv je zbog jednostavnosti i razumljivosti pitanja, a osobito je praktična skraćena verzija (SF-BPI).

Dnevnik boli u pisanom ili elektronskom obliku je redovito sredstvo ocjene učinka terapije u kliničkim istraživanjima gdje bolesnik svaki dan ispunjava analogne skale ili upitnike. Rijetko se rutinski primjenjuje iako bi bio vrijedan pokazatelj dinamike boli i učinka liječenja.

Funkcionalni status i aktivno sudjelovanje u svim vidovima života mjeri je kakvoće života. Ovisi o osnovnoj patologiji, intenzitetu boli i stavu bolesnika. Svaki fizikalni pregled je uobičajena formalna metoda gdje liječnik procjenjuje opći status, opseg pokreta, mišićnu snagu i ostalo što ne mora biti u korelaciji sa stvarnim stanjem (21). O ponašanju bolesnika izvan ordinacije, sposobnosti izvođenja svakodnevnih aktivnosti, ograničenjima, snalaženju u različitim situacijama i uopće o utjecaju bolesti na život bolesnika može se saznati samo od bolesnika. Funkcionalni ishod treba promatrati u kontekstu bolesti, boli i obrnuto. U reumatologiji postoji čitav niz više ili manje jednostavnih upitnika aktivnosti svakodnevnog života specifičnih za neku bolest od ko-

jih su najvažniji Health Assessment Questionnaire, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Western Ontario MacMaster osteoarthritis index, Roland-Morris disability scale i Oswestry disability scale (22,23,24,25,26) sa sve širom aplikacijom u rutinskom radu. Generički upitnici odnose se na opći doživljaj zdravlja i kakvoću života (SF-36) (27).

Klinička slika kronične boli (ponašanje bolesnika s kroničnom boli, engl. pain behaviour) odnosi se na tjelesnu (kliničku) ekspresiju boli. Fizički znaci boli slični su u bolesnika s istom reumatskom bolešću (28,29,30) (tablica). Odras su patologije i patnje bolesnika, ne koreliraju uvijek s patologijom i intenzitetom boli, ali mogu ukazati na potrebu stručne psihološke podrške Teško ju je objektivizirati zbog brojnih medicinskih i nemedicinskih razloga koji ju mogu inducirati. Osobito kod kronične križobolje katkada je nužno "prevariti" bolesnika i tražiti neorganske uzroke (30).

Kronična mišićnokoštana bol je složen problem za koji nema uvijek razumljivog organskog korelata, psihosocijalni faktori važni su kao uzrok i posljedica. U pravilu narušava kvalitetu života bolesnika. Sustavna dijagnostika boli je uvjet za povoljan terapijski ishod jer svako uspješno liječenje započinje ispravnom dijagnozom. Suvremena medicina promovira integrirani pristup dijagnozi i liječenju kronične mišićnokoštane boli usmjeren prema bolesniku kao jedinki sa specifičnim doživljajem i potrebama. Dijagnoza kronične boli kao bolesti per se temelji se na sveobuhvatnoj procjeni težine boli, a ne samo na dijagnozi organske patologije i intenziteta boli.

Literatura

1. McKenna F, Wright V. Pain and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44:805.
2. Roth SH. A new role for opioids in the treatment of arthritis. *Drugs* 2002;62:255-63.
3. Ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E, van Riel PL, van de Laar MA. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during one year of anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; doi:10.1136/ard.2007.069765.
4. Minnock P, Fitzgerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology* 2003;42:995-1000.
5. Wisconsin Medical Society Task Force on Pain Management. Guidelines for the assessment and management of chronic pain. *WJM* 2004;103:13-42.
6. Creamer P, Hochberg MC. Why does osteoarthritis of the knee hurt-sometimes? *Br J Rheumatol* 1997;36:726-8.
7. Jensen M, Brant-Zawadaski M, Obuchowski N, Modic M, Malakasian Ross J. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people with back pain.

N Engl J Med 1994;331:69-73.

8. Bolden S, Davis D, Dina T, Patronas N, Wiesel S. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg* 1990;72:403-8.

9. Melzack R. The perception of pain. *Sci Am* 1961;204:41-9.

10. McCaffery M. *Nursing practice theories related to cognition, bodily pain and man-environmental interactions*. Los Angeles, CA 1968. UCLA Students Store.

11. Turk D, Meichenbaum D. Cognitive-behavioral approach to the management of chronic pain. U: Wall P, Melzack R, ur. *Textbook of pain*. 3. izd. London: Churchill Livingstone. 1994.

12. Vlaar AP, Klooster PM, Taal E, Gheith RE, El-Garf AK, Rasker JJ, van de Laar MA. A Cross-Cultural Study of Pain Intensity in Egyptian and Dutch Women With Rheumatoid Arthritis. *J Pain* 2007;u tisku.

13. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. U: Turk CD, Melzack R, ur. *Handbook of pain assessment*. 2. izd. New York: The Guilford Press. 2001.

14. Huskinson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982;9:768-9.

15. Wong DL, Baker C. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9-17.

16. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP. i sur. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9-19.

17. Wolfe F, Michaud K. Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1674-83.

18. Ten Klooster PM, Drossaers-Bakker KW, Taal E, van de Laar MA. Patient-perceived satisfactory improvement (PPSI): interpreting meaningful change in pain from the patient's perspective. *Pain* 2006;121:151-7.

19. Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-99.

20. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129-38.

21. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987;30:191-7.

22. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.

23. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.

24. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.

25. Roland M, Morris R. study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine* 1983;8:141-4.

26. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980; 66: 271-3.

27. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30:473-83.

28. Keefe FJ, Caldwell DS, Queen K, Gil KM, Martinez S, Crisson JE, Ogden W, Nunley J. Osteoarthritic knee pain: a behavioral analysis. *Pain* 1987;28:309-21.

29. McDaniel LK, Anderson KO, Bradley LA, Young LD, Turner RA, Agudelo CA, Keefe FJ. Development of an observation method for assessing pain behavior in rheumatoid arthritis patients. *Pain* 1986;24:165-84.

30. Waddell G, McCulloch JA, Kummel E, Vennor RM. Non-organic physical signs in low back pain. *Spine* 1980;5:117-25.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE MIŠIČNOKOŠTANE BOLI NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL PAIN

Simeon Grazio

Sažetak

Nefarmakološko liječenje boli predstavlja važnu sastavnicu liječenja mišićnokoštane boli. Terapijski modaliteti kao što su površinska toplina ili hladnoća, terapijski ultrazvuk, laser i/ili elektroterapija se naširoko primjenjuju u raznim mišićnokoštanim bolestima i stanjima. Oni imaju brojne prednosti pred drugim intervencijama koje modificiraju bol. Međutim, relativno je malo visokokvalitetnih istraživanja koja su rasvijetlila mehanizme analgetskog učinka fizikalnih agensa, a nedostaju i dovoljno uvjerljivi nalazi koji bi podržali njihovu primjenu u liječenju bolnih stanja. Osnova nefarmakološkog liječenja kronične mišićnokoštane

boli su edukacija, medicinska gimnastika i kognitivno-biheviorijalna terapija, idealno u kombinaciji, a kroz multidisciplinarne programe liječenja temeljene na biopsihosocijalnom modelu boli. Prema dostupnim podacima nije moguće zaključiti treba li kod pojedinog pacijenta s kroničnom boli primijeniti programe kognitivno-biheviorijalnog liječenja ili samo aktivno konzervativno liječenje. Potrebne su nove studije koje bi razjasnile koji tip ili način nefarmakološkog liječenja, njegov intenzitet, trajanje i progresiju treba primijeniti, a shodno specifičnim ishodima važnima za pojedinog bolesnika.

Ključne riječi

bol, mišićnokoštana bol, fizikalna terapija, nefarmakološko liječenje, multidisciplinarno liječenje

Summary

Non-pharmacological treatment is important in management of musculoskeletal pain. Therapeutic modalities such as superficial heat or cold agents, therapeutic ultrasound, laser and/or electric currents have been used extensively for various musculoskeletal diseases and conditions. They have many advantages over other pain-modifying interventions. However, relatively few high-quality research studies have been performed to elucidate mechanisms underlying their analgesic properties and there are insufficient controlled efficacy findings supporting the use of various physical agents in the management of pain conditions. The cornerstones

of non-pharmacological management of chronic musculoskeletal pain are education, exercise and cognitive-behavioural therapy, ideally in combination through the multidisciplinary treatments programs based on biopsychosocial model of pain. From the available evidence it can not be concluded whether an individual patient with chronic pain should be referred to cognitive-behavioural treatment programs or active conservative treatment. There is a need for further studies to clarify the type and manner of non-pharmacological treatments, their intensity, duration and progression according to patient-specific outcomes.

Key words

pain, musculoskeletal pain, physical therapy, non-pharmacological treatment, multidisciplinary treatment

Uvod

Nefarmakološko liječenje mišićnokoštane boli je često važnije nego farmakološke intervencije (1). Kamen temeljac tog liječenja su fizička aktivnost i edukacija pacijenta, a u slučaju kronične boli u kombinaciji s biheviorijalno-kognitivnim pristupom u okviru multidisciplinarnih rehabilitacijskih programa (2).

Bolesnici s mišićnokoštanom bolešću i stanjima preferiraju pasivne metode liječenja i, barem u početku, izvješćuju da im pomažu razne metode fizikalne terapije. Tradicionalno, u nas se često koriste metode fizikalne terapije, poglavito elektroterapija. Osim smanjenja boli, fizikalnom terapijom se može pomoći

u liječenju patološkog stanja koje je uzrok boli. Fizikalni agensi imaju brojne prednosti u odnosu na druge intervencije protiv boli: imaju manje nuspojave, koje su, općenito, blaže nego kod primjene lijekova, te su nuspojave najčešće ograničene na područje na kojem se primjenjuje fizikalna terapija, većina nuspojave se može izbjeći ako primjenjuju sve mjere opreza, rizik za daljnje oštećenje je vrlo mali, pacijenti ne razvijaju ovisnost (iako postoji tendencija da žele još tretmana ako im pomaže), liječenje ne uzrokuje sedaciju niti druge nuspojave koje su potencijalno opasne za osobe koji rade ili voze, a brojne metode fizikalne terapije se može odmah primijeniti, uključivo i primjenu u kućnim uvjetima.(3)

Lokalna toplina i hladnoća

Metode površinske termoterapije su jednostavne za primjenu i malo stoje. Načelno, krioterapija se preporuča za akutne, a toplina za kronične reumatske bolesti i ozljede (4). Površinska toplina ima najveći učinak u podizanju temperaturu tkiva do oko 0,5 cm, dok se dublje zagrijavanje postiže konverzijom drugog tipa energije u toplinu, npr. kratkovalnom ili mikrovalnom dijatermijom ili ultrazvukom (5). Usporedna istraživanja površinskih i dubokih metoda zagrijavanja (ultrazvuk i kratkovalna dijatermija), pokazala su da potonje imaju bolji učinak na smanjenje mišićnokoštane boli (6,7).

Recentni sistematski pregled učinka topline i hladnoće na bol u križbolji temeljen je na rezultatima dvije studije s ukupno 258 ispitanika (8). U miješanoj populaciji ispitanika s akutnom i subakutnom križboljom razlika u smanjenju boli primjenom lokalne površinske topline prema oralnom placebo je bila 17% (5 dana na-

Elektroterapija

Transkutana električna živčana stimulacija

Transkutana električna živčana stimulacija (TENS - od engl. transcutaneous electrical nerve stimulation) je najčešće korištena elektroanalgetska metoda, s čijom uporabom se počelo još 1960-tih. Iako s obzirom na karakteristike impulsa ima više vrsta TENS-a, najčešće se koriste standardni (konvencionalni) TENS s ciljem djelovanja na debela A β vlakna, TENS sličan akupunkturi (AL-TENS), koji djeluje prvenstveno na tanja živčana vlakna (A δ ili grupu III), a na koja djeluje i intenzivni TENS. Segmentalni mehanizam analgezije tumači se tzv. teorijom nadzornog ulaza (konvencionalni TENS), ali postoje i drugi predloženi mehanizmi kao što je ekstrasegmentalni, kroz aktivaciju struktura koje čine silazni inhibitorni put (AL-TENS), dok najmanje dokaza ima za periferni mehanizam, odnosno antidromsku aktivaciju živaca. Neki bolesnici izvještavaju o poststimulacijskoj analgeziji TENS-a. Thorsteisson i sur. su prvi pokazali da TENS ima učinak i nakon gašenja aparata

Mnogi fizikalni agensi kontroliraju ili smanjuju bol. Patofiziološki, to se postiže na više načina: promjenom praga podražaja, promjenom brzine provođenja, modulacijom prijenosa boli na razini leđne moždine, povišenjem razine endorfina, promjenama osjetljivosti reagiranja mišićnih vretena i smanjenjem mišićnog spazma, smanjenjem edema ili ishemije, poboljšanjem prokrvljenosti i otplavlivanjem ostatnih produkata metabolizma, smanjenjem medijatora upale itd. Elektromagnetsko polje djeluje na električno nabijene molekule što ima termalne i netermalne učinke, a ultrazvuk do sličnih učinaka dovodi energijom valova. Relevantnost nekih od fizioloških učinaka nije na prvi pogled prepoznatljiva jer npr. toplina može izazvati i ubrzanje i usporenje provođenja podražaja (3).

kon randomizacije) (9,10). Apsolutno smanjenje boli je mjereno samo u jednom istraživanju, a nađena je statistički značajna dobrobit zagrijanih u odnosu na nezagrijane deke odmah nakon primjene u akutnoj križbolji (ne duže od 6 sati trajanja) (11). Primjena toplih obloga u kombinaciji s vježbama rezultira značajno većim smanjenjem boli u odnosu na edukacijske knjižice nakon 4 i 7 dana primjene, ali ne i ranije (npr. nakon 2 dana). Zbog loše kvalitete studija nije mogao donijeti zaključak glede primjene hladnoće u križbolji, a postoje i kontradiktorni pokazatelji usporedbe topline i hladnoće.

Glede reumatoidnog artritisa (RA), jedna je studija pokazala da nema značajne razlike u pragu boli primjenom lokalne topline ili hladnoće u bilo kojem promatranom vremenu, a obje metode imaju svoje mjesto u liječenju bolesnika s tom upalnom reumatskom bolesti (12).

(13). U studijama trajanje ovog učinka varira između 18 sati i 2 sata (14,15). Naknadna analgezija može biti posljedica prirodne fluktuacije simptoma i/ili pacijentovih očekivanja, iako ima uporišta u nekim eksperimentalnim radovima (16). Isto tako primjećeno je da u nekih bolesnika TENS vremenom gubi na učinkovitosti. Za to postoje razlozi, koji nisu samo pojačanje boli, potrošene baterije ili neispravni kabeli i elektrode, o čemu se, također, mora voditi računa, već i prilagodbe, a shodno tumačenju djelovanja putem endogenih opijata. Utom se slučaju preporuča promijeniti vrstu impulsa (17). Postoje određeni dokazi o razlici analgetskog učinka električne živčane stimulacije s obzirom na metodu primjene, odnosno smještaj elektroda prema dubiti tkiva. Tako je u studiji Yokoyama i sur., u liječenju bolesnika s kroničnom križboljom, nađen bolji učinak perkutane u odnosu na transkutanu tehniku (18).

TENS se pokazao učinkovitim u više indikacija, uključivo i u osteoartritisu koljena, kada se vrlo često kori-

sti (19). U evaluaciji 19 kontroliranih randomiziranih studija primjene TENS-a u kroničnoj boli od ukupno 15 studija u njih 10, a gdje nije bilo aktivne kontrole, TENS je imao pozitivan analgetski učinak. Za liječenje multiplim dozama u 3 od 7 studija usporedbe s drugim oblicima liječenja se pokazao boljim od komparatora. U 5 od 7 studija gdje su uspoređeni TENS visoke i niske frekvencije nije nađena razlika analgetskog učinak u bilo kojoj vremenskoj točki praćenja. Nedostatci više studija su mali uzorak ispitanika, nedostatan definirani parametri elektrostimulacije, te nedovoljno dugo praćenje učinka (20).

TENS, uključivo i AL-TENS se primjenjuje u križbolji, a pozitivan učinak je pokazao u više studija akutne i kronične križbolje (21,22,23). Međutim, zaključak autora recentnog sistematskog pregleda literature je da je osnova za njegovu primjenu u toj indikaciji slaba i kontradiktorna (24). Možda su tome razlog značajne interindividualne razlike antinociceptivnog učinka TENS-a u bolesnika s akutnom i kroničnom križboljom što su pokazali Gladys i sur. (25).

TENS se predlaže kao adjuvantna terapija u bolesnika s proširenom boli i s fibromijalgijom u liječenju

Terapijski ultrazvuk

Terapijski ultrazvuk povisuje prag za bol i smanjuje percepciju boli (32). Analgetski učinak je pokazan u brojnim studijama, u različitim mišićnokoštanim bolestima i stanjima, uključivo lateralni epikondilitis, bol u ramenu, plantarni fasciitis, burzitis, prolaps i.v. diska, distorziju gležnja, posthepretičnu neuralgiju ili miofascijalnu bolnu disfunkciju (33,34,35,36,37). Općenito, rezultati su bolji za akutna i subakutna u odnosu na kronična stanja. Ipak nisu sva istraživanja pokazala pozitivan učinak, uključivo lokalizacije, odnosno patološka stanja, za koje, obično smatramo da su indikacija primjene ultrazvuka. Tako je u studiji Bindera i sur. nađeno da u lateralnom epikondilitisu pulsirajući ultrazvuk (1 MHz, 1-2 W/cm², 5-10 min, 12x) poboljšava oporavak, što, međutim nije potvrđeno u dvije slijedeće studije uz uporabu sličnog liječenja (38,39,40). Dvostruko slijepa studija terapijskog ultrazvuka u bolesnika s kroničnom križboljom pokazala je njegov bolji učinak na bol od placebo-ultrazvuka, ali ne i na funkcionalnu sposobnost (41). Mali broj studija zadovoljava visoke kriterije. U sistematskom pregledu djelovanja terapijskog ultrazvuka na bol u bolesnika s patelofemoralnim bolnim sindromom

Laser

Laser može dovesti do smanjenja percepcije boli i promijenjene aktivnosti perifernih živaca (48,49,50). Objedinjavanje rezultata triju studija je pokazalo da, u usporedbi s placebom, laser ima nešto bolji analgetski učinak (0,8 jedinica na ljestvici boli od 0-10; 95% CI=1,5-0,0;) (51,52,53). Laser posebno može biti ko-

lokalizirane bolne komponente (26). Standardni (konvencionalni) TENS i AL-TENS dovode do usporedivog smanjenja boli u bolesnika s dugotrajnim RA (27). U sistematskom pregledu randomiziranih kontroliranih studija u RA, AL-TENS se pokazao korisnim za smanjenje boli i poboljšanje funkcije šake, dok nije nađena značajna razlika djelovanja standardnog TENS-a u odnosu na placebo (28).

Elektroterapija - osim TENS-a

Osim TENS-a često se, a napose u nas i u zemljama regije, primjenjuju druge metode elektroterapije (29). Različita su tumačenja mehanizama njihovog analgetskog učinak, ali na žalost postoji vrlo malo visokokvalitetnih kliničkih studija o učincima na mišićnokoštanu bol. U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji interferentna struja se pokazala učinkovitom u smanjenju boli i poboljšanju onesposobljenosti bolesnika s kroničnom križboljom (30). U sistematskom pregledu primjene elektroterapije na mehaničke poremećaje vrata, prema rezultatima 14 usporednih istraživanja, rezultati za metode elektroterapije (uključivo i za TENS) su nejasni ili kontradiktorni (31).

mom samo je jedna randomizirana kontrolirana studija s 53 ispitanika zadovoljila kriterije, te nije nađeno da terapijski ultrazvuk ima klinički značajan učinak u toj indikaciji (42). U sistematskom pregledu randomiziranih kontroliranih studija djelovanja terapijskog ultrazvuka na bol, mišićnokoštane ozljede ili lezije mekih tkiva od njih 35 tek je 10 ocijenjeno prihvatljivima glede metodoloških kriterija. Od toga je samo njih 2 sugeriralo bolju učinkovitost terapijskog ultrazvuka nego placebo i to u indikacijama kalcificirajućeg tendinitisa u području ramena i u sindromu karpalnog kanala (43).

Ekstrakorporealni šok - val može biti koristan u liječenju kalcificirajućeg entezitisa, npr. mišića rotatorne manšete, ne samo u smislu smanjenja kalcifikata i poboljšanja funkcije, već i smanjenja boli, iako samo kratkoročno (44).

Sonoforeza s hidrokortizonom je pokazala dobar učinak u smanjenju simptoma lateralnog epikondilitisa (45,46). U bolesnika sa sindromom bolnog ramena usporedba učinkovitosti terapijskog ultrazvuka i sonoforeze s diklofenak gelom, potonja je pokazala značajno bolji učinak glede boli u mirovanju i pri pokretu (47).

ristan u nekim indikacijama. U bolesnika s s tendinitisom mišića rotatorne manšete dvije kvalitetne studije su pokazale da GaAs laser smanjuje bol, a poboljšava i funkciju (54,55). U bolesnika s epikondilitisom više je istraživanja, također, potvrdilo učinkovitost iste vrste lasera (56,57). Glede smanjenja miofascijalne boli

nekoliko studija s GalAlAs laserom (valne dužine 904 nm) je imalo negativne (58,51,59), dok su druge imale pozitivne rezultate (60). Drugi tipovi lasera, kao što su Nd:YAG ili HeNe laser se pokazali učinkovitim u mišićnokoštanoj boli i to primijenjeni lokalno ili na udalje-

nim akupunkturnim točkama (61,49,62,53). U recentnoj randomiziranoj placebo-kontroliranoj studiji laser valne dužine 904 nm se pokazao učinkovitim u smanjenju boli i upale u bolesnika s aktiviranim tendinitisom Ahilove tetive (63).

Magnetoterapija

Pulzirajuća elektromagnetska energija može smanjiti bol u različitim akutnim i kroničnim bolnim stanjima (64). U bolesnika s tendinitisom mišića rotatorne manžete pulsno elektromagnetsko polje primijenjeno najmanje 2 sata dnevno značajno smanjuje bol i poboljšava funkciju (65,66). Pulzirajuće elektromagnetsko polje može smanjiti bolove, uz poboljšanje funkcije i smanjenje zakočenosti, u bolesnika s OA koljena (67,68). Svjedoci smo širokog reklamiranja predmeta sa statičkim magnetskim poljem (narukvice, madraci i sl.) kao sredstava za smanjenje boli. Nedavno je u uvodniku uglednog British Medical Journala autor ustvrdio da nema dokaza o učinkovitosti magneta, a kao primjer pristranosti rezultata uzeli su studiju Harlowa i sur. u ko-

joj su bolesnici s magnetskim narukvicama mogli znati da imaju magnet jer bi osjetili njegovo micanje u blizini feromagnetske površine, pa su možda, podsvjesno imali drugačiju percepciju boli (69). Međutim, u spomenutom uvodniku u obzir nisu uzete studije s pozitivnim rezultatima kao što je ona Weintrauba i sur u kojoj je na uzorku od 375 bolesnika sa šećernom bolesti koji su imali magnetske uloške pokazano značajno smanjenje neuropatske boli (70). U randomiziranoj studiji bolesnika s kroničnom boli u koljenima terapija magnetima je dovela ne samo do značajnog smanjenja boli, već i poboljšanja fizičke funkcije i brzine hoda (71). Stoga, potrebna su daljnja kvalitetna istraživanja da bi se donio definitivni zaključak.

Fizička aktivnost i vježbe

Fizička aktivnost uključuje brojne intervencije kao što su hodanje, trčanje, aerobni trening, (npr. aerobni ples, vožnju bicikla), te ciljanu medicinsku gimnastiku u vodi i izvan nje, a s ciljem poboljšanja snage, izdržljivosti, opsega pokreta, balansa i koordinacije. Evaluacija učinaka vježbanja otežana je različitošću načina vježbanja kao i različitošću mišićnokoštanih stanja. Općenito, učinak je povoljan u smislu smanjenja bolova i poboljšanja funkcije. Studije su, međutim, često ograničenog trajanja i malo je spoznaja o dugoročnim učincima vježbanja (72,73,74). Dokazano je da fizičko vježbanje smanjuje bol i poboljšava funkciju u bolesnika s OA koljena, dok su podaci za kuk nedostadni (75). Terapija vježbanjem, koja uključuje jačanje i istezanje može poboljšati bol i funkciju u kroničnoj nespecifičnoj križbolji (74,75,76). Sistematski pregledi su zaključili da je fizičko vježbanje učinkovito u liječenju kronične križbolje (77,78). Recentna meta-analiza učinka medicinske gimnastike na bol u nespecifičnoj križbolji kao ishoda je uključila 23 grupe s nezavisnom usporedbom i odgovarajućim podacima u usporedbi s bilo kojim tretmanom i svim razdobljima praćenja. Poboljšanje glede boli je bilo ukupno 7,3 bodova (95% CI= 3,7-10,9) na ljestvici od 1-100 (79) U studijama koje su uključivale bolesnike liječene u okviru zdravstvene skrbi prosječno poboljšanje je bilo više, i iznosilo je 13,3 bodova (95% CI=2,2-11,7).

Među terapijskim vježbama najbolje su proučene vježbe za mišiće natkoljenice, koje smanjuju bol u bolesnika s OA koljena, a pomoć u smanjenju bolova pruža i uporaba štapa ili drugih pomagala za odterećenje prili-

kom hoda, kao i ortoze (ulošci), koje su korisne za OA metatarzofalangealnih zglobova, napose palca (80).

Velika tjelesna težina je dobro poznati čimbenik rizika za razvoj i progresiju OA koljena, ali je manja jasna dobrobit gubitka tjelesne težine na smanjenje boli. Recentna meta-analiza je pokazala da smanjenje tjelesne težine za više od 5% smanjuje onesposobljenost bolesnika s OA koljena, ali je učinak na bol bio manje predvidljiv (81).

McCain i sur. su prvi pokazali pozitivni učinak kardiovaskularnog aerobnog treninga u grupi bolesnika s fibromijalgijom, što je potvrđeno i u recentnim studijama (82,83). Zaključak sistematskog pregleda literature je da postoje umjereno jaki dokazi dobrobiti primjene aerobnog treninga u fibromijalgiji, iako je potrebno više randomiziranih kontroliranih studija (84). Preporuča se striktnija individualizacija vježbanja te aktivnosti niskog intenziteta, kao što je hodanje (73). Mnogi bolesnici s fibromijalgijom na početku vježbanja osjećaju pojačanje bolova pa je bitno potrebno stručno vođenje.

Za upalne reumatske bolesti medicinska gimnastika je važan dio sveobuhvatnog liječenja, a posebna je važnost za one gdje široko primijenjivanim farmakološkim metodama ne možemo djelotvorno spriječiti ili usporiti tijek bolesti. To se prvenstveno odnosi na spondilootropatije, a napose ankilozantni spondilitis, gdje nefarmakološko liječenje još uvijek predstavlja središnje mjesto liječenja (85).

U svim intervencijama koje uključuju fizičko vježbanje postoji potreba za primjenom strategija po-

boljšanja adherencije. Poteškoće u odabiru vježbi postoje zbog vrlo velikog broja varijacija programa vjež-

banja, pa za sada, ne postoji opći konsenzus koji od programa je optimalan za koje patološko stanje.

Masaža

Masaža ima brojne pozitivne učinke, mehaničke i refleksne, koji mogu djelovati analgetski. Jedna je studija pokazala da kompresijska masaža s istežanjem miofascijalnih okidačkih točaka u području vrata i gornjeg dijela leđa ima učinak usporediv s aktivnim vježbama opsega pokreta (86). Druga randomizirana kontrolirana studija je pokazala značajno poboljšanje simptoma, uključivo i smanjenje boli primjenom masaže i vježbanja u tretiranju miofascijalnih okidačkih

točaka vrata i ramena (87). Masaža može biti korisna u bolesnika s nespecifičnom kroničnom križoboljom (88). U sistematskom pregledu literature oprezno je sugerirano da masaža može biti korisna, dok je recentniji pregled bio jasniji u proglašavanju ju učinkovitom u bolesnika s subakutnom i kroničnom križoboljom, a napose u kombinaciji s terapijskim vježbama (89,90). Potonji pregled, međutim, ima dosta, metodoloških, nedostataka.

Spinalna manipulacija i mobilizacija

Rezultati spinalne manipulacije i mobilizacije na križbolju i vratobolju su kontradiktorni. U sistematskom pregledu i sintezi prema najboljim dokazima za akutnu križbolju postoje umjereni dokazi o kratkotrajnom boljem smanjenju boli primjenom spinalne manipulacije u odnosu na mobilizaciju i placebo-dijatermiju. Za kroničnu križbolju postoje umjereni dokazi da spinalna manipulacija ima učinak sličan kao NSAR na recept, da je kombinacija spinalne manipulacije i mobilizacije kratkotrajno učinkovita kao i skrb liječnika opće medicine ili placebo dok je dugoročno učinak usporediv s fizikalnom terapijom. Za miješanu akutnu i kroničnu križbolju spinalna manipulacija i mobilizacija dovodi do sličnog ili boljeg smanjenja boli, kratkoročno i dugoročno, u odnosu na placebo ili na druge oblike liječenja, kao što su vježbe po McKenzieju, uobičajenu medicinsku skrb, liječenje fizioterapeuta, tretman mekog tkiva i školu križbolje. Za kroničnu vratobolju postoje umjereni dokazi da spinalna manipulacija i mobilizacija bolje smanjuju bol nego liječenje doktora opće medicine, da spinalna manipulacija pruža najmanje slično smanjenje

bolova kao i visokotehnološke rehabilitacijske vježbe, kratkoročno i dugoročno. Premalo je dokaza za zaključak o akutnoj vratobolji, kao i o populaciji s miješanom akutnom i kroničnom vratoboljom (91).

Glede same manipulacije zaključak sistematskog pregleda Ferreire i sur. je da, iako učinkovitija nego placebo, njen je učinak premali da bi bio klinički značajan (7 mm na VAS skali od 100 mm; 95% CI=1-14) (92). Assendelft i sur su procijenili kratkotrajne učinke na 10 mm (95% CI= 3-17), dok su dugoročni učinci 19 mm (95% CI=3-35), što je vjerojatno klinički značajno (93).

U nekih bolesnika s mišićnokoštanom boli terapija svjesnosti vlastitog tijela je bolja nego tradicionalna fizikalna terapija (94). Iako se često primjenjuje recentni sistematski pregled literature je doveo u pitanje njenu učinkovitost (95).

Današnji zahtjevi za kliničkom medicinskom praksom temeljenoj na dokazima moraju usmjeriti manualnu terapiju prema specifičnijim istraživanjima znakova i simptoma bolesti i specifičnim manualnim tehnikama koji će rezultirati učinkovitom skrbi (96).

Akupunktura

Akupunktura, kao adjuvantna terapija, ima povoljno djelovanje u više bolesti i stanja mišićnokoštanog sustava. Vratobolja i križbolja su dvije najčešće indikacije za primjenu akupunkture. Sistematski pregled literature je pokazao je da za kroničnu mehaničku vratobolju postoje umjereni dokazi da je akupunktura učinkovitija nego inaktivno liječenje mjereno odmah nakon tretmana i to u kratkotrajnom praćenju (standardizirana prosječna razlika -0,37, 95% CI -0,61 do -0,12) (97,98,99,100,101). Postoje ograničeni dokazi da je, kratkoročno, akupunktura učinkovitija nego masaža (100), dok je za vratobolju s radikularnim simptomima nađeno da je, kratkoročno, akupunktura učinkovitija nego kontrola na listi čekanja (102). Glede križbolje podaci ne dozvoljavaju čvrste zaključke o učinkovitosti akupunkture na onu akutnu (103). Za kroničnu križbolju

akupunktura je učinkovitija u smanjenju boli i funkcijskom oporavku neposredno nakon tretmana i u kratkoročnom praćenju, pa su autori zaključili da se u toj indikaciji može preporučiti kao dodatak drugim terapijama. Akupunktura može smanjiti bol i poboljšati funkciju u bolesnika s OA koljena (104). U sistematskom pregledu literature o djelovanju akupunkture u RA autori su našli samo dva rada koji zadovoljavaju metodološke kriterije (105). Akupunktura nije pokazala statistički značajan učinak na bol u odnosu na kontrolu (relativno poboljšanje od 8%), iako je nađena tendencija smanjenju iste (4 boda na ljestvici 1-100) (106). Relevantna studija za učinak elektroakupunkture je ona Mana i sur. u kojoj je ta metoda proizvela značajno smanjenje boli u koljenu 24 sata nakon tretmana s relativnim poboljšanjem od 66,6% u odnosu na placebo grupu, dok je relativno po-

boljšanje nakon 4 mjeseca bilo 5,1%, također u korist terapijske grupe bolesnika (107). Na temelju ograničenog broja visokokvalitetnih studija može se zaključiti da je u liječenju fibromijalgije prava akupunktura učin-

kovitija od placebo-akupunkture (108). U cilju reaktivacije i deaktivacije okidačkih točaka u miofascijalnom bolnom sindromu "suhe" injekcije i injekcije anestetika imaju sličan učinak (109,110).

Hidroterapija

Imerzijska hidroterapija ima brojne direktne i indirektne pozitivne učinke na bol mišićnokoštanog podrijetla. Jedna od poteškoća evaluacije takvih istraživanja je varijabilnost programa vježbi u vodi, te česta uključenost i edukacijskog elementa. Grupne vježbe u vodi, koje se provode duže od 1 godine značajno smanjuju bol u starijih osoba s osteoartritisom zglobova donjih ekstremiteta (111). Vježbe u vodi imaju povoljan odnos troškova i dobiti ako se mjeri smanjenje bolne komponente WOMAC upitnika. Podaci o produženom učinku rehabilitacije u terapijskom bazenu na čak 6 mjeseci, u bolesnica s fibromijalgijom, odnosno proširenom mišićnokoštanom boli, su obećavajući (112).

Kirurško liječenje

Kirurške intervencije, najčešće s promjenom zglobova, je konačno rješenje za neke bolesnike s mišićnokoštanom boli ili disfunkcijom zbog traume, OA ili upalnog artritisa. Važno je primijeniti ovaj oblik liječenja prije nego bol postane proširena i slična fibromijalgiji

Sumarno, među fizikalnim agensima najkonzistentniji pozitivan učinak na akutnu i kroničnu bol pokazan je primjenom nekih vrsta TENS-a, površinske termoterapije, kontinuiranog terapijskog ultrazvuka i lasera (113).

U liječenju i rehabilitaciji mišićnokoštanih tegoba smjernice Philadelphia panela eksperata preporučuju kontinuitet normalnih aktivnosti za akutnu nekomplikiranu križobolju i terapijske fizičke vježbe za subakutnu, kroničnu i postoperacijsku križobolju, TENS i fizičke vježbe za OA koljena, proprioceptivne i terapijske vježbe za kroničnu vratobolju i primjenu terapijskog ultrazvuka u liječenju kalcificirajućeg tendinitisa ramena (114).

Alternativno liječenje

Čini se da neki biljni pripravci imaju analgetski učinak, ali dokazi su, ipak, nedostadni da bi se mogli preporučiti u liječenju mišićnokoštane boli (118). Postoji određeni

(115,116). Sistematski pregled kirurških metoda liječenja za degenerativne promjene slabinske kralježnice nije našao konzistentne dokaze za opravdanost primjene fuzijskih metoda, koje su zadnjih godina u visokorazvijenim zemljama postale sve popularnije (117).

Biopsihosocijalno liječenje

Biopsihosocijalni okvir analize i liječenja mišićnokoštanih bolesti i stanja temelji se na činjenici da bol može biti ne samo problem za sebe već je uzrok stresa, onesposobljenosti i smanjena funkcionalne sposobnosti. Pojednostavljeni pristup u rastućoj biopsihosocijalnoj hijerarhiji je sljedeći: 1. oštećenje tkiva (nocicepcijska razina); 2. procesiranje nocicepcijske informacije od strane živčanog sustava (neuropatska razina); 3. cijela osoba u smislu osjećaja, svijesti, ponašanja (kognitivno-biheviorijalna razina); 4. društvo u najširem smislu (socijalna i okolinska razina) (119).

Kognitivno-biheviorijalno liječenje

Naziv kognitivno-biheviorijalnog liječenja se koristi za različite intervencije temeljene na učenju i promjeni ponašanja. Kada osoba shvati da bilo koja aktivnost dovodi do boli prirodna reakcija je izbjegavanje aktivnosti, a to dovodi do kaskade negativnih učinaka. Ponašanje izbjegavanja aktivnosti je teško preokrenuti zbog jakih psiholoških barijera. Stoga su u edukaciji bolesnika, osim informacija o bolesti, njenoj prevenciji i liječenju promjene ponašanja, a u cilju maksimiziranja

dokazi da su neki homeopatski pripravci bolji od placeba u liječenju OAi RA, ali, uvijek se mora voditi računa o mogućim interakcijama tih pripravaka s lijekovima.

strategija nošenja s bolešću i specifično s boli, vjerojatno, njen najutjecajniji dio. Bolesnici se trebaju poticati na socijalne aktivnosti, da budu korisni članovi društva, da daju umjesto da primaju, izbjegavajući tendenciju da budu izolirani i okrenuti samo na sebe (120).

Ključ uspjeha je određivanje interaktivnih čimbenika kao što su bol, raspoloženje, spavanje i dr. koji mogu dovesti do perpetuiranja simptoma. Kognitivno-biheviorijalno liječenje ima pozitivan učinak na bol i na druge relevantne mjere ishoda u kroničnoj boli, uključivo bolesti i stanja kao što su fibromijalgija, križobolja, osteoartritis ili reumatoidni artritis (121,122). Psihosocijalne intervencije su poglavito važne u radno-aktivnoj populaciji, jer je mišićnokoštana bol povezana s brojnim čimbenicima radne i socijalne okoline, te je česti uzrok odsustvovanja s posla. Najbolji rezultati kognitivno-biheviorijalne terapije se očituju u kombinaciji s medicinskom gimnastikom, kao dijela multimodalnog programa (1,123,124).

Općenito postoje tri pristupa biheviorijalnom liječenju: operantni, kognitivni i terapija odgovora, od ko-

jih se svaki fokusira na promjenu jednog od tri sistema odgovora koji karakteriziraju emocionalno iskustvo: ponašanje, kogniciju i psihološku reakciju.

Kognitivno-biheviorijalna terapija reumatskih bolesti ne dovodi samo do značajnog smanjenja bolnog ponašanja i tjeskobe, već u slučaju RA može biti povezana i sa smanjenjem aktivnosti bolesti (125). Meta-analiza 25 kontroliranih studija kognitivno-biheviorijalne terapije u miješanim uzrocima kronične boli utvrdila je učinkovitost aktivnog psihološkog liječenja, pogotovo u domenama iskustva boli, poboljšavajući pozitivne mje-

re nošenja s boli i smanjujući biheviorijalnu ekspresiju boli. Međutim, nije bilo moguće izdiferencirati razlike između specifičnih pristupa unutar programa, pa je rezultate teško generalizirati na pacijente u svakodnevnoj praksi (126). Stoga, potrebno je detaljnije odrediti koje sastavnice u kognitivno-biheviorijalnim programima liječenja dovode do najznačajnijeg poboljšanja. Općenito, čini se da je učinkovitost više povezana s promjenama uvjerenja i strategijama nošenja s bolešću, odnosno više s time što pacijent misli o boli nego što radi u svezi s tim (127).

Multidisciplinarni programi

Multidisciplinarni programi liječenja se osnivaju na biopsihosocijalnom modelu i pristupu liječenja kronične boli: fiziološkim, psihološkim i socijalnim odrednicama, čime se potrebe bolesnika stavljaju u središte intervencije (6). Kroz te se programe pokušavaju odrediti i mijenjati ne samo fizička i fiziološka komponentna, nego i ponašanje, kognitivno-afektivna i okolinska komponenta boli. Važno je, koliko je god moguće, kvantificirati bolesnikova postignuća u aktivnostima svakodnevnoga života te se fokusirati na mogućnosti umjesto na onesposobljenost. Programi se međusobno razlikuju u načinima i trajanju, ali bi trebali biti prilagođeni dominantnoj manifestaciji bolnog sindroma. Većina programa multidisciplinarnog liječenja boli uključuje fizičku aktivnost s postupnim pojačanjem intenziteta. Povećanje bolesnikovih mogućnosti kroz pojačanje aktivnosti (fizičke vježbe i druge aktivnosti), udruženo, s poboljšanje psihološke i socijalne prilagodbe dovodi do smanjenja ovisnosti o lijekovima i o drugoj pomoći, uopće. Kroz edukaciju i provođenje aktivnosti s postupnim pojačanjem intenziteta bolesnici nauče razliku između boli i štete, što im pomaže da se što prije vrate uobičajenim aktivnostima. U Cochrane pregledu je zaključeno da je intenzivni multidisciplinarni tretman s obnavljanjem funkcije učinkovitiji u smanjenju boli i poboljšanju funkcije nego ambulantna nemultidisciplinarna rehabilitacija, iako je veličina tog učinka relativno mala (128).

U križbolji, kao najčešćoj indikaciji za primjenu nefarmakološkog liječenja pregled temeljen na dokazima, a prema Cochrane pregledu neinvazivnih metoda liječenja u nespecifičnoj križbolji, pokazao je da je ostajanje aktivnima značajno kratkoročno smanjuje boli u akutnoj križbolji, a terapijske vježbe, škole križbolje, progresivna relaksacija i intenzivni multidisciplinarni trening u kroničnoj križbolji (129).

Pregled literature u usporedbi biheviorijalnog liječenja križbolje prema kontrolama s liste čekanja po-

kazao je postojanje snažnih dokaza u korist kombinirane kognitivne i terapije odgovora u smislu umjerenog pozitivnog učinak na bol, kao i umjereni dokazi u korist progresivne relaksacije u smislu značajnog pozitivnog učinak na bol i biheviorijalne ishode (samo kratkoročno). U kroničnoj nespecifičnoj križbolji umjereno su jaki dokazi da nema dodatne kratkoročne niti dugoročne koristi na bol, kao niti na funkcijski status ili biheviorijalne ishode, dodavanjem biheviorijalnih komponenti na uobičajeno liječenje (npr. na fizikalnu terapiju ili na edukaciju) (130). Također, ne može se zaključiti tko od bolesnika s križboljom treba biti upućen na biheviorijalno liječenje, a nema niti preciznijih podataka o tome koji tip biheviorijalnog liječenja više odgovara kojem tipu pacijenta s križboljom.

Glavni nedostatak multidisciplinarnih programa je da su relativno skupi, pa bi ih, načelno, trebalo provoditi samo u bolesnika koji ne reagiraju na jeftinije načine liječenja (131).

Obzirom na to da nikad nećemo moći poznavati podatke o svim permutacijama stanja bolesnika u kombinaciji s interakcijom terapijskih modaliteta, pristup medicine temeljene na dokazima u nefarmakološkom liječenju mišićnokoštane boli ne će uvijek biti moguć. Poteškoće postoje ne samo u nacrtu studija, poglavito u gotovo nepremostivom problemu njihove nepristranosti, već i u tome da se radi i o multiplim, često preklapajućim, ishodima, gdje jedni mogu biti pozitivni, a drugi negativni. Najvažniji pristup ostaje onaj temeljen primarno na teoriji korisnosti pojedine intervencije kod određenog pacijenta, a u skladu s predmnijevanim mehanizmom nastanka bolnog podražaja. Dakle, dok ne bude više čvrstih dokaza u okviru kontroliranih randomiziranih studija, teoretska osnova, uz oprezno monitoriranje odgovora svakog pojedinog pacijenta, čini se racionalnim pristupom u nefarmakološkom liječenju boli.

Literatura

1. Bergman S. Management of musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):153-66.

2. Nielson WR, Weir R. Biopsychosocial approaches to the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 2001;17 (Suppl 4):S114-27.

3. Cameron MH. *Physical agents in rehabilitation: from research to practice*. 2. izdanje. Elsevier Science, SAD. 2003;41-71.
4. Michlovitz SL. *Thermal agents in rehabilitation*. 3. izdanje. Philadelphia: Davis. 1996.
5. Vasudevan S. Physical rehabilitation in managing pain. *Pain: Clinical Updates* 1997;V(3):pristup 15.08.2007.na: <http://www.iasp-pain.org/PCU97c.html>.
6. Middlemast S, Chatterjee DS. Comparison of ultrasound and thermotherapy for soft tissue injuries. *Physiotherapy* 1978;64:331-3.
7. McCray RE, Patton NJ. Pain relief at trigger points: a comparison of moist heat and shortwave diathermy. *JOSPT* 1984;5:175-8.
8. French SD, Cameron M, Walker BF, Reggars JW, Esterman AJ. Superficial heat or cold for low back pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.:CD004750. DOI:10.1002/14651858.CD004750.pub2.
9. Nadler SF, Steiner DJ, Erasala GN, Hengehold DA; Abeln SB; Weingand KW. Continuous low-level heatwrap therapy for treating acute nonspecific low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:329-34.
10. Nadler SF, Steiner DJ, Petty SR, Erasala GN, Hengehold DA, Weingand KW. Overnight use of continuous low-level heatwrap therapy for relief of low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:335-42.
11. Nuhr M, Hoerauf K, Bertalanffy A i sur. Active warming during emergency transport relieves acute low back pain. *Spine* 2004;29:1499-503.
12. Ćurković B, Vitulić V, Babić-Naglić Đ, Dürriegl T. The influence of heat and cold on the pain threshold in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993;52(5):289-91.
13. Thorsteinsson G, Stonnington HH, Stillwell GK, Elveback LR. Transcutaneous electrical stimulation: A double blind trial of its efficacy for pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1977;58:8-13.
14. Augustinsson L, Carlsson C, Pellettieri L. Transcutaneous electrical stimulation for pain and itch control. *Acta Neurochirurgica* 1976;33:342.
15. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW. An indepth study of long-term users of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Implications for clinical use of TENS. *Pain* 1991;44:221-9.
16. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW. Analgesic effects of acupuncture like TENS on cold pressor pain in normal subjects. *Eur J Pain* 1992;13:101-8.
17. Pomeranz B, Niznick G. Codetron, a new electrotherapy device overcomes the habituation problems of conventional TENS devices. *Am J Electromed* 1987;1st quarter:22-6.
18. Yokoyama M, Sun X, Oku S i sur. Comparison of percutaneous electrical nerve stimulation with transcutaneous electrical nerve stimulation for long-term pain relief in patients with chronic low back pain. *Anesth Analg* 2004;98(6):1552-6.
19. Osiri M, Welch V, Brosseau L i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.:CD0002823. DOI:10.1002/14651858.CD0002823.
20. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramèr M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD003222. DOI: 10.1002/14651858.CD003222.
21. Ebersold MJ, Laws ER, Stonnington HH, Stillwell GK. Transcutaneous electrical stimulation for treatment of chronic pain: a preliminary report. *Surg Neurol* 1975;4:96-8.
22. Marchand S, Charest J, Li J, Chenard J, Lavignolle B, Laurencelle L. Is TENS purely placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain* 1993;54:99-106.
23. Melzack R, Vetere P, Finch L. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for low back pain: A Comparison of TENS and Message for Pain and Range of Motion. *Physical Therapy* 1983;63:489-93.
24. Khadilkar A, Milne S, Brosseau L i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a systematic review. *Spine* 2005;30:2657-66.
25. Gladys LY C, Hui-Chan CWY. Transcutaneous electrical nerve stimulation: nonparallel antinociceptive effects on chronic clinical pain and acute experimental pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:305-12.
26. Offenbach M, Stucki G. Physical therapy in the therapy of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2000; 113:78-85.
27. Grazio S, Grubišić F, Jajić Z. Usporedba standardne i akupunkturi slične transkutane električne stimulacije (TENS) u bolesnika s reumatoidnim artritisom. *Reumatizam* 2003;50(1):18-22.
28. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD004377. DOI: 10.1002/14651858.CD004377.
29. Jajić I i sur. *Fizikalna medicina i opća rehabilitacija*. 2. dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2000:6-43.
30. Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Adami S. Intraferential and horizontal therapies in chronic low back pain: a randomized, double blind, clinical study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:534-9.

31. Kroeling P, Gross AR, Goldsmith CH and the Cervical Overview Group. A Cochrane Review of Electrotherapy for Mechanical Neck Disorders. *Spine* 2005; 30:E641-8.
32. Mardiman S, Wessel J, Fisher B. The effect of ultrasound on the mechanical pain threshold of healthy subjects. *Physiotherapy* 1995;81:718-23.
33. Nwuga VCB. Ultrasound in treatment of back pain resulting from prolapsed intervertebral disc. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64:88-9.
34. Makuloluwe RTB, Mouzas GL. Ultrasound in the treatment of sprained ankles. *Practitioner* 1977; 218:586-8.
35. Payne C. Ultrasound for post-herpetic neuralgia. *Physiotherapy* 1984;70:96-7.
36. Jones RJ. Treatment of acute herpes zoster using ultrasonic therapy. *Physiotherapy* 1984;70: 94-6.
37. Talaat AM, el-Dibany MM, el-Garf A. Physical therapy in the management of myofascial pain dysfunction syndrome. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1986; 95:225-8.
38. Binder A, Hodge G, Greenwood AM, Hazleman BL, Page Thomas DP. Is therapeutic ultrasound effective in treating soft tissue lesions? *BMJ* 1985; 290:512-4.
39. Haker E, Lundeberg T. Pulsed ultrasound treatment in lateral epicondylalgia. *Scand J Rehab Med* 1991;23:115-58.
40. Lundeberg T, Haker E, Thomas M. Effect of laser versus placebo in tennis elbow. *Scand J Rehab Med* 1987;19:135-8.
41. Grubišić F, Grazio S, Jajić Z, Nemčić T. Terapijski ultrazvuk u liječenju kronične križobolje. *Reumatizam* 2006;53(1):18-21.
42. Brosseau L, Casimiro L, Robinson V i sur. Therapeutic ultrasound for treating patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003375. DOI: 10.1002/14651858.CD003375.
43. Robertson VJ, Baker KG. A review of therapeutic ultrasound: effectiveness studies. *Phys Ther* 2001;81:1339-50.
44. Pleiner J, Crevenna R, Langenberger H i sur. Extracorporeal shockwave treatment is effective in calcific tendonitis of the shoulder. A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:536-41.
45. Holdsworth LK, Anderson DM: Effectiveness of ultrasound used with a hydrocortisone coupling medium or epidondylitis clasp to treat lateral epicondylitis: pilot study. *Physiotherapy* 1993;79:19-25.
46. Stratford PW, Levy DR, Gauldie S, Miseferi D, Levy K. The evaluation of phonophoresis and friction massage as treatment for extensor carpi radialis tendinitis: a randomized controlled trial. *Physiother Can* 1989;41:93-9.
47. Vlák T. Usporedno istraživanje učinkovitosti ultrazvuka i sonoforeze u liječenju sindroma bolnog ramena. *Reumatizam* 1999;46(1):5-11.
48. Žarković N, Manev H, Peričić i sur. Effect of semiconductor GaAs laser irradiation on pain perception in mice. *Lasers Surg Med* 1989;9:63-6.
49. Snyder-Mackler L, Barry AJ, Perkins Ai, Soucek MD. Effects of helium-neon laser irradiation on skin resistance and pain in patients with trigger points in the neck or back. *Phys Ther* 1989;69:336-41.
50. King CE i sur. Effect of helium-neon laser auriculotherapy on experimental pain threshold. *Phys Ther* 1990;70:24-9.
51. Klein RG, Eek BC. Low-energy laser treatment and exercise for chronic low back pain: double-blind controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:34-7.
52. Basford JR; Malanga GA, Krause DA, Harmesen WS. A randomized controlled evaluation of low-intensity laser therapy: plantar fasciitis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(3):249-54.
53. Kreczi T, Klingler D. A comparison of laser acupuncture versus placebo in radicular and pseudoradicular pain syndromes as recorded by subjective responses of patients. *Acupuncture Electro-Therapeut Res Int J* 1986;11:207-16.
54. England S, Farrell AJ, Coppock JS, Struthers G, Bacon PA. Low power laser therapy of shoulder tendonitis. *Scand J Rheumatol* 1989;18:427-31.
55. Saunders L. The efficacy of low-level laser therapy in supraspinatus tendinitis. *Clin Rehab* 1995; 9:126-34.
56. Vasseljen O Jr. Hoeg N, Kjeldstad B, Johnsson A, Larsen S. Low level laser versus placebo in the treatment of tennis elbow. *Scand J Rehabil Med* 1992; 24:34-42.
57. Siebert W, Seichert N, Siebart B, Wirth CJ. What is the efficacy of "soft" and "mid" lasers in therapy of tendinopathies? *Arch Orthopaed Traum Surg* 1987; 106:358-63.
58. Hansen HJ, Thoroe U. Low power laser bio-stimulation of chronic oro-facial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain* 1990;43:169-79.
59. Thorsen H, Gam AN, Svensson BH i sur. Low level laser therapy for myofascial pain in the neck and shoulder girdle: a double-blind cross-over study. *Scand J Rheumatol* 1992;21:139-41.
60. Ceccherelli F, Altafini L, Lo Castro G, Avila A, Ambrosio F, Giron GP. Diode laser in cervical myofascial pain: a double-blind study versus placebo. *Clin J Pain* 1989;5:301-4.

61. Basford JR i sur. Laser therapy: a randomized, controlled trial of the effects of low-intensity Nd:YAG laser irradiation on musculoskeletal back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:647-52.
62. Walker JB i sur. Laser therapy for pain of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 1988;3:183-7.
63. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Iversen VV. A randomised, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendonitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E2 concentrations. *Br J Sports Med* 2006;40(1):76-80.
64. Foley-Nolan E i sur. Pulsed high frequency (27 MHz) electromagnetic therapy for persistent neck pain: a double blind, placebo-controlled study of 20 patients. *Orthopedics* 1990;13:445-51.
65. Chard MD, Hazleman BL. Controlled study to investigate dose-response patterns to portable pulsed electromagnetic fields in the treatment of rotator cuff tendinitis. *J Orthopaed Rheumatol* 1988;1:33-40.
66. Binder A. Pulsed electromagnetic field therapy or persistent rotator cuff tendinitis: a double-blind controlled assessment. *Lancet* 1984;695-8.
67. Žižić TM, Hoffman KC, Holt PA i sur. The treatment of osteoarthritis of the knee with pulsed electrical stimulation. *J Rheumatol* 1995;22:1757-61.
68. Thamsborg G, Florescu A, Oturai P, Fallentin E, Tritsarlis K, Dissing S. Treatment of knee osteoarthritis with pulsed electromagnetic fields: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:575-81.
69. Harlow T, Greaves C, White A, Brown L, Hart A, Ernst E. Randomised controlled trial of magnetic bracelets for relieving pain in osteoarthritis of the hip and knee. *BMJ* 2004;329:1450-4.
70. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA i sur. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2003 May;84(5):736-46.
71. Hinman MR, Ford J, Heyl H. Effect of static magnets on chronic knee pain and physical function: a double-blind study. *Altern Ther Heal Med* 2002;8:50-5
72. Hunt A. Musculoskeletal fitness: the keystone in overall well-being and injury prevention. *Clin Orthop Relat Res* 2003;409:96-105.
73. Mannerkorpi K, Iversen MD. Physical exercise in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(4):629-47.
74. Hayden JA, van Tulder MW, Tomlinson G. Systematic review: strategies for using exercise therapy to improve outcomes in chronic low back pain. *Ann Intern Med* 2005;142(9):776-85.
75. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 3. Art. No.:CD004286. DOI:10.1002/14651858.CD004286.
76. Quittan M. Management of back pain. *Disabil Rehabil* 2002;24(8):423-34.
77. van Tulder M, Malmivaara A, Esmail R, Koes B. Exercise therapy for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane collaboration back review group. *Spine* 2000;25(21):2784-96.
78. Bekkering G, Hendriks H, Koeweis B i sur. Dutch physiotherapy guidelines for low back pain. *Physiotherapy* 2003;89(2):82-96.
79. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.:CD000335. DOI: 10.1002/14651858.CD000335.pub2.
80. Huskisson EC: Symptomatic treatment of painful osteoarthritis. *Eur Musculoskel Rev* 2007;1:25-6.
81. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.
82. McCain GA, Bell DA, Mai FMS i sur. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1988;31:1135-41.
83. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325:185.
84. Sim J, Adams N. Systematic review of randomized clinical trials for non-pharmacological interventions for fibromyalgia. *Clin J Pain* 2002;18:324-36.
85. Vlak T. Fizikalna terapija i klinička evaluacija uspešnosti liječenja bolesnika sa spondiloartropatijama. *Reumatizam* 2004;51(2):29-33.
86. Hanten WP, Olson SL; Butts NL i sur. Effectiveness of a home program of ischemic pressure followed by sustained stretch for treatment of myofascial trigger points. *Phys Ther* 2000;80:997-1003.
87. Gam AN, Warming S, Larsen LH i sur. Treatment of myofascial trigger-points with ultrasound combined with massage and exercise - a randomized controlled trial. *Pain* 1998;77:73-9.
88. Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. Massage for low-back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2002;27(17):1896-910.
89. Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. *Massage for low back pain*. The Cochrane Library. Issue 2. Oxford: Update Software: 2003.
90. Cherkin DC, Sherman KJ, Deyo RA, Shellek PG. A review of the evidence for the effectiveness safety and cost of acupuncture, massage therapy,

and spinal manipulation for back pain. *Ann Intern Med* 2003;138(11):898-906.

91. Bronfort G, Haas M, Evans RL, Bouter LM. Efficacy of spinal manipulation and mobilization for low back pain and neck pain: a systematic review and best evidence synthesis. *Spine J* 2004;4(3):335-56.

92. Ferreira M, Ferreira P, Latimer J, Herbert R, Maher C. Does spinal manipulative therapy help people with chronic low back pain? *Aust J Physiother* 2002;48(4):277-84.

93. Assendelft WJ, Morton S, Yu E, Suttorp M, Shekelle P. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. *Ann Intern Med* 2003;138:871-81.

94. Malmgren-Olsson EB, Branholm IB. A comparison between three physiotherapy approaches with regard to health-related factors in patients with non-specific musculoskeletal disorders. *Disabil Rehabil* 2002;24(6):308-17.

95. Clarke JA, van Tulder MW, Blomberg SE i sur. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003010. DOI:10.1002/14651858.CD003010.

96. Smith AR. Manual therapy: the historical, current, and future role in the treatment of pain. *Scientif World J* 2007;7:109-20.

97. Trinh KV, Graham N, Gross AR i sur. Acupuncture for neck disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.:CD004870. DOI:10.1002/14651858.CD004870.pub3.

98. Birch S, Jamison R. Controlled trial of Japanese acupuncture for chronic myofascial neck pain: assessment of specific and nonspecific effects of treatment. *Clin J Pain* 1998;14:248-55.

99. White PF, Craig WF, Vakharia AS, Ghoname EA, Ahmed HE, Hamza MA. Percutaneous neuromodulation therapy: Does the location of electrical stimulation affect the acute analgesic response? *Anesth Analg* 2000;91:949-54.

100. Irmich D, Behrens N, Molzen H i sur. Randomized trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain. *BMJ* 2001;322:1574-8.

101. White P, Lewith G, Prescott P, Conway J. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain. *Ann Intern Med* 2004;141:920-8.

102. Coan RM, Wong G, Coan PL. The acupuncture treatment of neck pain: A randomized controlled study. *Am J Chin Med* 1982;9(4):326-32.

103. Furlan AD, van Tulder M, Cherkin D i sur. Acupuncture and dry-needling for low back pain: an updated systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. *Spine* 2005;30(8):944-63.

104. Witt C, Brinkhaus B, Jena S i sur. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *Lancet* 2005;366(9480):136-43.

105. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L i sur. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.:CD003788. DOI:10.1002/14651858.CD003788.pub2.

106. David J, Townsend S, Sathananan R. The effect of acupuncture on patients with RA: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Rheumatology* 1999;38:864-9.

107. Man SC, Baragar FD. Preliminary clinical study of acupuncture in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1974;1(1):126-9.

108. Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? *J Fam Pract* 1999;48:213-8.

109. Gunn CC, Milbrandt WE, Little AS i sur. Dry needling of muscle motor points for chronic low-back pain: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Spine* 1980;5:279-91.

110. Jaeger B, Skootsky S. Double-blind, controlled study of different myofascial trigger point injection techniques. *Pain* 1987;4(Suppl):S292.

111. Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM. Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv,1-114.

112. Jentoft ES, Kvalvik AG; Mengshoel AM. Effects of pool-based and land-based exercise on women with fibromyalgia / chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum* 2001;45:42-7.

113. Lundon K. Orthopedic rehabilitation science. *Elsevier Science* 2003:75.

114. Harris GF, Susman JL. Managing musculoskeletal complaints with rehabilitation therapy: Summary of the Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on musculoskeletal rehabilitation interventions. *J Fam Pract* 2002;51(12):1042-46.

115. Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain* 2000;4(3):229-38.

116. Nilsson AK, Petersson IF; Roos EM, Lohmander LS. Predictors of patient relevant outcome after total hip replacement for osteoarthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(10):923-30.

117. Gibson JN, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis: updated Cochrane Review. *Spine* 2005;30(20):2312-20.

118. Weiner DK, Ernst E. Complementary and alternative approaches to the treatment of persistent musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2004;20(4):244-55.

119. Cohen ML. Principles of pain and pain management. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (ur.) *Rheumatology*. 3. izdanje. Edinburgh-Toronto: Mosby. 2003:369-75.
120. Scudds RA, Scudds RJ, Harman K. Management of persons with chronic musculoskeletal pain syndromes. U: Walker JM, Helewa A, ur. *Physical rehabilitation in arthritis*. 2. izdanje. Saunders Co. 2004: 249-63.
121. Linton SJ, Ryberg M. A cognitive-behavioural group intervention as prevention for persistent neck and back pain in a non-patient population: a randomized controlled trial. *Pain* 2001;90(1-2):83-90.
122. Williams DA. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(4):649-65.
123. Keefe FJ, Kashikar-Zuck S, Opiteck J i sur. Pain in arthritis and musculoskeletal disorders: the role of coping skills training and exercise interventions. *J Orthop Sports Phys Ther* 1996;24(4):279-90.
124. Williams DA, Cary MA, Groner KH i sur. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioural intervention. *J Rheumatol* 2002;29(6):1280-6.
125. Bradley LA, Alberts KR. Psychological and behavioral approaches to pain management for patients with rheumatic disease. *Med Clin North Am* 1999;25: 215-32.
126. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy and behavior therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1-13.
127. Jensen MP, Turner JA, Romano JM. Correlates of improvement in multidisciplinary treatment of chronic pain. *J Consult Clin Psychol* 1994;64:172-9.
128. Guzman J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *BMJ* 2001;322(7301):1511-6.
129. van Tulder MW, Koes B, Malmivaara A. Outcome of non-invasive treatment modalities on back pain: an evidence-based review. *Eur Spine J* 2006;15: S64-81.
130. Ostelo RWJG, van Tulder MW, Vlaeyen JWS, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJJ. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002014. DOI:10.1002/14651858.CD002014.pub2.
131. Maher CG. Effective physical treatment for chronic low back pain. *Orthop Clin N Am* 2004; 35:57-64.

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI PHARMACOTHERAPY OF PAIN

Tonko Vlák

Sažetak

Glavna obilježja svih mišićnokoštanih bolesti je su bol i umanjeni funkcijski kapacitet zglobova ili kra-
lježnice, bez obzira na etiologiju. Kroničnost bolesti i
progresija onesposobljenosti dodatno povećavaju zna-
čaj boli kod reumatskih bolesnika.

Zbog toga je terapijski cilj svih reumatologa
usmjeren na otklanjanje tih simptoma, jer nepoznata

etiologija većine mišićnokoštanih bolesti i dozvoljava
samo simptomatsko liječenje. Umanjiti ili otkloniti bol,
koja iz dana u dan sve više smanjuje mogućnosti za sa-
mozbrinjavanje i otežava aktivnosti dnevnog življenja,
cilj je svakog reumatologa, a želja bolesnika. Ostvarenje
tog cilja je moguće na različite načine, a na prvom
mjestu je farmakoterapija.

Ključne riječi

farmakoterapija, reumatske bolesti, bol

Summary

Main characteristics of all muscle-skeletal illnesses
are pain and dysfunction of joint and spine, regardless the
etiology. The chronic aspect of this illness and progres-
sion of disability additionally increase the significance of
the pain at rheumatologic patients.

This is the reason why all rheumatologists' main
therapeutic goal is focused on elimination of those symp-

toms as the unknown ethiology of the majority of muscle-
skeleton illnesses enables only symptomatic treatment.
The reduction or elimination of pain which reduces the
possibility of self-care and impedes daily living activities
is the goal of every rheumatologist and also the patients'
desire. The realization of this goal is possible in various
ways and the first choice is pharmacotherapy.

Key words

pharmacotherapy, rheumatic diseases, pain

*“Bol se svladava strpljivošću”
Seneka*

Uvod

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za pro-
učavanje boli (International Association for the Study of
Pain - IASP, 1979.) “bol je neugodni emocionalni i osjet-
ni doživljaj, povezan sa stvarnim ili mogućim oštećenjem
tkiva ili opisom u smislu tog oštećenja”, što je prihvaćeno
i od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Brojne su “definicije” boli, kao patnje koja prati
ljudski rod od rođenja do smrti. Kaže se da “se čovjek
rađa i umire u boli”, a postoje i brojne narodne poslo-
vice koje se bave problemom boli, gotovo sa svim na-
cionalnim predznacima. To je samo znak da je bol, kao
fenomen nedokučiv ljudskom rodu, često bivao temom
promišljanja, kao i način na koji ga se čovjek može li-
šiti. Brojne su zapisane misli filozofskih velikana iz po-

vijesti koje svjedoče o njihovoj preokupaciji ovim sta-
njem, npr.: “Bol predstavlja emociju suprotnu veselju”
(Aristotel); “Bol je žalost omeđena na mali dio tijela”
(Spinoza); “Bol je gora i od same smrti” (Schweitzer);
“Ništa na svijetu nije tako gadno kao bol, pred kojom
nema junaka” (Orwel).

Bol je sama po sebi subjektivno iskustvo izrazito
neugodna osjeta, čije doživljavanje ovisi i o različitim
drugim čimbenicima poput: vjere, odgoja, dobi, rase i
okoline. Stoga kada govorimo o sveukupnoj boli, misli-
mo i na bol koju čine četiri komponente: 1. fizička (upal-
na, tupa, grčevita, neuralgijska); 2. emocionalna (anksi-
oznost, depresija); 3. socijalna (gubitak identiteta, tjeles-
nosti, prijatelja); 4. duševna (briga, strah od smrti).

Postoje razni kriteriji za klasifikaciju boli, a najčešće se klasificira prema sljedećim karakteristikama: 1. trajanju (akutna, kronična); 2. jakosti (VAS skala); 3. kvaliteti; 4. patofiziološkim promjenama: a) nociceptivna (bol uslijed oštećenja tkiva) - somatska i visceralna, b) neuropatska (bol uslijed oštećenja živčanih putova), c) psihogena; 5. etiologiji.

Nedostatni podaci o bolesnikovoj percepciji i intenzitetu boli mogu imati za posljedicu nezadovoljavajuće i neučinkovito liječenje. Stoga, pri procjeni boli važno je uzeti anamnezu (povijest bolesti o boli, trajanju, uzroku, vrsti boli) i obaviti fizikalni pregled prije daljnjih dijagnostičkih postupaka. Budući da je bol individualni osjećaj, procjena intenziteta tj. jakosti boli temelji se na bolesnikovoj percepciji - bolesnikovom subjektivnom doživljavanju boli te se u te svrhe koriste različite (vizualne, grafičke) ljestvice.

Važnost i značaj procjene jakosti neugodnog osjećaja nije samo u tome da doznamo kako se bolesnik subjektivno osjeća u datom trenutku, nego u mogućnosti evaluacije uspješnosti liječenja analgetskom terapijom.

Najčešće upotrebljavane metode mjerenja intenziteta boli su: *jednodimenzionalna ljestvica*: vizualno-analogni skala (VAS) kada na 10 cm dugoj crti (gdje 0 znači da nema boli a 10 označuje najjaču bol), bolesnik obilježava mjesto koje najbolje odgovara jakosti njegove boli; *numerička ocjenska skala* (Numeric rating scale - NRS) je drugi, sličan način, kada bolesnik upisuje broj označavajući time jakost postojeće boli; *verbalna ljestvica sa 4 točke* (Verbal Rating Scale 4 - VRS 4); *verbalna ljestvica s 5 točaka* (Verbal rating scale - VRS 5).

Ono što je s medicinskog aspekta pri tome važno jest da bol predstavlja i značajni obrambeni mehanizam našeg organizma prema štetnom djelovanju bilo kojeg čimbenika (nokse) te je svakako jedan od najčešćih razloga traženja liječničke pomoći.

A kakva je povezanost boli i reumatologije? Reumatske bolesti, kao grupacija oboljenja, čine vrlo heterogenu i učestalu skupinu bolesti, često nepoznate etiologije. Brojne su tegobe koje imaju reumatski bolesnici, ali se ipak najčešće žale na dvije: bol i umanjen funkcijski kapacitet zglobova i kralježnice, koji često proizlaze iz osjeta boli.

Mišićnokoštane bolesti, uz manje iznimke, su uz to kronične po svom trajanju i progre-

sivne po svom tijeku. Zbog toga je terapijski cilj svih reumatologa usmjeren na otklanjanje tih simptoma, jer nepoznata etiologija većine mišićnokoštanih bolesti dozvoljava samo simptomatsko liječenje. Umanjiti ili otkloniti bol, koja iz dana u dan sve više smanjuje mogućnosti za samozbrinjavanje i otežava aktivnosti dnevnog življenja, cilj je svakog reumatologa, a želja bolesnika. Ostvarenje tog cilja je moguće na različite načine, a na prvom mjestu je farmakoterapija. Uz nju, postoje i nefarmakološke metode (fizikalna terapija, biheviorna terapija, radioterapija, kirurške mjere), koje također pronalaze svoje mjesto u liječenju boli, kao samostalne metode liječenja ili u kombinaciji s farmakoterapijom.

Prateći povijesni razvoj farmakoterapije boli, prepoznatljivo je nekoliko povijesnih razdoblja različitih promišljanja o metodama i načinima liječenja boli. Tako u antičkom dobu egzistira tradicionalna medicina u kojoj analgetskim postupcima prednjače Kinezi, koristeći akupunkturu još 3.000 godina prije Krista. Egipćani su koristili za liječenje paralize živca učinak uboda bodlje ribe Torpedo marmorata, a Galen je izrekao maksimu da je liječenje boli dar Božji, shvaćajući kolika je patnja ljudi trpeći bol. Tijekom 18. i početkom 19. stoljeća nastaje veliki napredak u tehničkim i medicinskim znanostima, kada prevladava shvaćanje da je bol simptom, koji će pravilnim liječenjem osnovne bolesti nestati te se zanemaruje ciljano liječenje boli. U prvoj polovici 20. stoljeća dolazi se do novih spoznaja o patomehanizmima nastanka boli, otkrivaju se opijatni receptori i oligopeptidi (endorfini i enkefalini) te se liječenje boli sve više shvaća i prihvaća kao multidisciplinarni i organizirani pristup, postavljajući temelje današnjem pristupu liječenja boli.

Lijekovi koji služe liječenju boli nazivaju se analgeticima, a njihova je karakteristika da djeluju depresivno na živčani sustav, smanjujući ili otklanjajući bol bolesnika koji je pri svijesti. Analgetici pri tomu moraju biti

Tablica. **Analgetici**
Table. **Analgesics**

NEOPIJATNI Preko periferernih nociceptora	OPIJATI Preko opioidnih receptora	ADJUVANTNI Raznim mehanizmima
ANTIPIRETICI	SLABI	klonidin
metamizol	petidin	lokalni anestetici
paracetamol	tramadol	antidepresivi
NSAR	pentazocin	antikonvulzivi
aspirin	nubain	neuroleptici
diklofenak	JAKI	ketamin
ibuprofen	morphin	kortikostereoidi
indometacin	fentanil	kalcitonin
ketoprofen	sufentanil	kapsaicin
piroksikam	dipidolor	
meloksikam	buprenorfin	
koksibi	oksidon	

sigurni za upotrebu, dovoljno brzog početka djelovanja, jednostavni za primjenu te s malo neželjenih djelovanja i interakcija s ostalim lijekovima. Čitav niz lijekova koji se koriste u liječenju reumatskih bolesti ima dobro analgetsko djelovanje te se i ubraja u analgetike (tablica).

Mehanizmi njihovih djelovanja danas su jako dobro poznati i razjašnjeni te nije nužno navoditi specifičnost djelovanja paracetamola (acetaminofena), nesteroidnih antireumatika (NSAR) - klasičnih ili koksiba, koji spadaju u neopijatne lijekove, kao ni njihovih nuspojava. Ova vrsta lijekova najčešće se primjenjuje peroralno, ponekad parenteralno. Specifičnost opijatnih priprema je danas i u tome da, uz istovjetnu primjenu, postoji i transkutani (transdermalni) put primjene, a lijekovi koji se sporo oslobađaju iz naljepka (fentanil ili buprenorfin), u zadovoljavajućoj dnevnoj dozi se oslobađaju tom brzinom, da je naljepak potrebno mijenjati tek za 3-4 dana. Primjena flastera, koji je izrađen matriks tehnologijom, omogućuje kontinuirano otpuštanje lijeka iz sistema, gdje je brzina otpuštanja lijeka kontrolirana te je koncentracija u plazmi konstantna kroz dugi period. Ovim sistemom osigurano je fleksibilno doziranje koje je prilagođeno potrebama bolesnika.

Centralni analgetici, sami ili u kombinacijama s perifernim analgeticima, danas i prema EULAR-ovim i ACR postupnicima, zauzimaju značajno mjesto u terapiji kronične nemaligne boli u mišićnokoštanim bo-

Akutna bol

Akutna bol je fiziološki odgovor na mehanički, toplinski, kemijski ili električni podražaj izazvan akutnom bolešću, povredom ili kirurškim postupkom. Obično nastaje naglo te traje od nekoliko sati do nekoliko dana. Direktno je povezana s oštećenjem tkiva. Akutna bol najjačeg je intenziteta u početku, gdje s vremenom intenzitet slabi te prestaje s nestankom uzroka oštećenja. Sam bolesnik ima osjećaj rezanja ili pečenja te je često praćena simpatičkom aktivnošću (tahikardija, tahipneja, znojenje).

Neučinkovito liječenje ima za posljedicu pretvorbe akutne u kroničnu bol, koja se danas (poglavito kronična nemaligna bol) često smatra posebnom bolešću, za razliku od akutne boli, koja uvijek predstavlja samo simptom bolesti.

Pristup liječenju akutne boli

S obzirom na intenzitet bola, blagu do umjerenu bol treba započeti liječiti neopioidnim analgetikom (NSAR, paracetamol). Ukoliko je riječ o umjerenom do srednje jakom boli tj. ako nije postignut zadovoljavajući učinak neopioidnim analgetikom, u terapiju treba dodati slabi opioidni analgetik. U ovu grupu pripadaju tramadol ili kodein (tablica). Prednost se češće daje tramadolu zbog njegova samo djelomično opioidnog učinka. Ukoliko procijenimo da se radi od početka o vrlo jakom boli koja ne bi reagirala na slabije analgetike (politrau-

lestima, između ostalog i zbog dobre gastrointestinalne podnošljivosti (za razliku od NSAR).

Fenomen boli se može dvojako promatrati, kako u fiziološkom, tako i u terapijskom konceptu liječenja. Naime, radi se o percepciji boli i emocionalnoj reakciji na bol. Zbog toga su i centralni analgetici pripremljeni tako da ublažavaju bol na dva načina: smanjuju sposobnost bolesnika da primi osjećaj boli i mijenjaju emocionalnu reakciju na bol, koja onda više nije neugodna. Sama reakcija na bol se razlikuje od čovjeka do čovjeka, što proizlazi iz mogućnosti središnjeg živčanog sistema da regulira količinu ulaznih bolnih signala aktiviranjem sistema za kontrolu boli, a što se naziva analgezijskim sistemom. U tome sudjeluje nekoliko različitih prenosnih tvari, među kojima su najvažniji endorfini i enkefalini. U ponsu, meduli oblongati i mezencefalonu postoji još cijeli niz živčanih vlakana koji na svojim krajevima luče enkefaline nepoznatog načina djelovanja, ali dokazano je da koče parasimpatička vlakna za bol u stražnjim rogovima medule spinalis. Upravo to endogeno stvaranje endorfina i enkefalina nije dostatno veliko da bi impulsi za prijenos boli bili blokirani u talamusu, već se prenose na više razine središnjeg živčanog sistema. Zbog toga je nužno da se unosenjem npr. tramadol-hidroklorida poveća količina tvari koja poput enkefalina i endorfina zaposjeda receptore na neuronima te omogućava ovom lijeku da bude dobar centralni analgetik i značajno ublažava osjećaj boli.

ma, postoperativna bol, akutni pankreatitis, infarkt miokarda) lijek izbora je jaki opioid. U pristupu liječenju akutne boli može biti prihvatljivo doziranje analgetika po potrebi, no ako akutna bol traje tijekom nekog određenog vremenskog perioda, primjena analgetske terapije trebala bi biti kontinuirana.

Kao novost u liječenju akutne boli, odnedavno je u Hrvatskoj registriran preparat Zaldiar[®], kombinacija dvaju analgetika: 37,5 mg tramadol hidroklorida i 325 mg paracetamola, koji omogućuje brzu (paracetamol-17 minuta) i dugotrajnu (tramadol-6 sati) analgeziju. Mehanizam djelovanja Zaldiara temelji se na trostrukoj blokadi transmisije bolnog podražaja (μ opioidni receptori, blokada preuzimanja serotonina i noradrenalina te inhibicija sinteze prostaglandina). Kombinacija tramadola i paracetamola omogućuje učinkovitu analgeziju pri brojnim indikacijama (osteoarthritis, bol u križima, postoperativna bol, kirurgija, bol kod ozljeda) te nema neželjenih učinaka karakterističnih za druge analgetike (gastrointestinalne smetnje, smanjenje bubrežne funkcije, kardiovaskularne smetnje, promjene krvne slike). Zaldiar se pokazao kao dobro podnošljiv lijek i u bolesnika starijih od 65 godina.

Prema preporuci Hrvatskog društva za liječenje boli o algoritmu primjene Zaldiara na trostupanjskoj lje-

stvinci SZO, Zaldiar se nameće kao lijek izbora kada se intenzitet boli pojačava s umjerene na srednje jaku, odnosno kada pri izboru analgetika valja prijeći s prve na drugu stepenicu analgo-skale SZO, jednako tako u maksimalno preporučenoj dozi (8 tableta na dan) nameće se kao alternativa jakim opioidima, kada se intenzitet boli pojačava iz srednje jake u jaku, pri prijelazu s druge na treću stepenicu analgo-skale SZO.

Kronična bol

Kronična nemaligna bol je veliki problem s kojim se svakodnevno susrećemo u našoj praksi. Brojna istraživanja su pokazala da je najčešći uzrok kronične nemaligne boli (>50% udjela) bol vezana uz mišićno-koštane bolesti, koja je gotovo 5 puta učestalija od postoperacijske i posttraumatske boli ili 6 puta učestalija od neurogene boli.

Kronična bol je patološka bol koja traje dulje od uobičajenog cijeljenja ozljede ili liječenja bolesti. Može trajati mjesecima ili godinama, teško se lokalizira, bolesnik ima osjećaj tupe boli ili pritiska te naposljetku kronična bol postaje samostalna bolest koja narušava kvalitetu života. Stoga je vrlo važno kroničnu bol započeti liječiti što ranije. Budući da liječenje kronične boli zahtijeva dugotrajniju terapiju, potrebno je procijeniti vrstu i intenzitet boli, definirati željeni učinak te imati na umu da je potrebno titrirati dozu kako bi se postigao željeni učinak. Kombinacijom opioida s paracetamolom

Zaključak

Mišićnokoštane bolesti, s kojima se reumatolozi susreću u svakodnevnom radu, su najčešći uzrok dugotrajne radne nesposobnosti, najčešći uzrok hendikepa, iza respiratornih bolesti su najčešći uzrok kratkotrajne radne nesposobnosti, na njih otpada oko 10% od ukupnog broja pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i oko 5% od ukupnog broja hospitalizacija. Glavna obilježja svih mišićnokoštanih bolesti su bol i umanjeni funkcijski kapacitet zglobova ili kralježnice, bez obzira na etiologiju. One su, uz manje iznimke, i kronične po svom trajanju i progresivne po svom tijeku.

Zbog toga je terapijski cilj svih reumatologa usmjeren na otklanjanje tih simptoma, jer nepoznata etiologija većine mišićnokoštanih bolesti dozvoljava samo simptomatsko liječenje. Umanjiti ili otkloniti bol, koja iz dana u dan sve više smanjuje mogućnosti za samozbrinjavanje i otežava aktivnosti dnevnog življenja, cilj je svakog reumatologa, a želja bolesnika. Ostvarenje tog cilja je moguće na različite načine, a na prvom mjestu je farmakoterapija.

Dugo vremena su se kao jedini lijekovi za takav terapijski pristup koristili samo NSAR, koji uz dobro protuupalno djelovanje imaju i značajan analgetski učinak. Početkom 1990-tih godina pojavila se i nova skupina lijekova koji su trebali imati značajnu ulogu u li-

Preporuča se doza od 3 do 4 tableta do maksimalno 8 tableta dnevno (2600 mg parecetamola + 300 mg tramadola), u minimalnom intervalu od 6 sati između doza. Dozu valja individualno titrirati prema jačini boli i odgovoru bolesnika na nju, a uz dobro podnošenje lijeka zamjetno je i vrlo učinkovito djelovanje na bol u kroničnim bolnim stanjima koja pripadaju mišićno-skeletnim bolestima.

ili NSAR ima značajan sinergistički učinak što omogućuje reduciranje doze, a time se smanjuje i toksični učinak navedenih lijekova. SZO je preporučila trostupanski algoritam (postupnik) liječenja maligne boli koja se primjenjuje i u liječenju kronične boli nemalnog podrijetla: 1. korak: bol treba liječiti neopijatnim analgeticima (NSAR i paracetamolom); 2. korak: slabi opijati + prvi korak; 3. korak: opijati jakog djelovanja + prvi korak. Pomoćni (adjuvantni) analgetici, ovisno o patomehanizmu nastanka boli, mogu se primijeniti u svakom koraku.

Pregledom različitih studija koje su uspoređivale učinkovitost NSAR i slabih opioida nije se pokazala značajniju superiornost slabih opioida.

Istina je da bolesnici koji trpe kroničnu bol moraju biti strpljivi, a sretna je okolnost da danas više nije nužno da bol liječimo samo strpljivošću, kako je mudri Seneka predlagao.

ječenju mišićnokoštanih bolesti tzv. koksibi. Njihovo analgetsko djelovanje nije bilo bitno bolje od klasičnih NSAR, ali svojim pošteđenim djelovanjem na enzim COX-1 uklanjali su dio neželjenih učinaka NSAR u ovom indikacijskom području. Nažalost imali su teško prihvatljive kardiovaskularne nuspojave.

Iako sramežljivo i na mala vrata, sredinom 1990-ih godina se u farmakoterapiji mišićnokoštanih bolesti počinje sve češće nalaziti opravdanost za korištenje i čistih analgetika, pa i onih s centralnim djelovanjem. Indikacijsko područje koje je prije bilo nezamislivo za takve lijekove sve češće biva potencirano upravo problemom i fenomenom kronične nemaligne boli, koju bolesnici postavljaju na prvo mjesto svojih tegoba.

Srednje jaka do jaka akutna bol u fazama egzacerbacije mišićnokoštanih bolesti ili svakodnevna srednje jaka i jaka kronična bol, često je loše kupirana samo NAR ili neopioidnim analgetikom. Komorbiditet kod starijih bolesnika često ne dozvoljava primjenu uobičajenih lijekova, kao i korištenje tromboprolifaktičkih lijekova u konkomitantnoj terapiji.

Bol tada postaje veliki i nepremostiv problem, a jačanje bola sve više se umanjuju funkcijske mogućnosti takvih bolesnika.

Tada se treba sjetiti Seneke i one rečenice s početka teksta. Strpljenje naših bolesnika nije neiscrpno, a terapijsko djelovanje u tim slučajevima možemo prepustiti centralno djelujućem sintetskom analgetiku s dvostrukim komplementarnim i sinergističkim mehanizmom djelovanja. Inhibicijom sinaptičkog opetovanog uzimanja (reuptake) neurotransmitera noradrenalina i serotonina te stimulacijom opioidnih μ , κ , i δ receptora ovakav lijek ostvaruje izuzetno dobar analgetski učinak. Pri tome je vezanje

za μ receptore oko 6000 puta slabije od morfina. Ovakav dvojak učinak npr. tramadola, izdvaja ga od ostalih centralno djelujućih analgetika, a specifični način djelovanja je vjerojatno odgovoran za manju incidenciju uobičajenih opioidnih nuspojava, manju toleranciju i ovisnost. S druge strane, dobar analgetski učinak, brza i dugotrajna analgezija dovode do brzog poboljšanja kvalitete života i povećanja funkcijskog kapaciteta mišićnokoštanog sustava, na zadovoljstvo reumatologa i korist bolesnika.

Literatura

1. Persoli-Gudelj M. Da li znamo dovoljno o modernom liječenju boli? *Liječ Vjesn* 1997;119(2):79.
2. Čurković B. Liječenje boli. U: Čurković i surad. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*. Zagreb: Medicinska naklada. 2004:48-54.
3. Persoli-Gudelj M, Lončarić-Katušin M. Bol. U: J. Hančević i surad. *ABC kirurške svakidašnjice*. Zagreb: Medicinska naklada. 2005:25-76.
4. Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW, Mese-markess JF, Koes BW, Knottneurs JA. Health status and management of chronic non-specific abdominal complaints in general practice. *Br J Gen Pract* 2000.
5. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain. *JAMA* 1995;274(20):1874-80.
6. Jajić I, Jajić Z, Vlak T. Frequency of gastrointestinal side-effects on NSAIDs in patients with rheumatoid arthritis. *Period Biol* 1990;92(Suppl 2):50.
7. Čurković B. Nesteroidni antireumatici - sadašnje stanje i perspektive. *Reumatizam* 2000;47:7-10.
8. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, Rodger IW, Ozturk ZE. for the etoricoxib study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):725-732.
9. Grazio S, Anić B. Quo vadetis coxibes? *Reumatizam* 2005;52:17-27.
10. Vlak T. The role of tramadol hydrochloride (Tramal) in treating rheumatic diseases. U: Raj P, Erdine S, Niv D, eds. *Management of pain. A word perspective II*. Vol I. Bologna: Monduzzi editore. 1996: 351-357.
11. Bilverfield JC, Kamin M, Wu S-C. et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24(2):282-97.
12. Čurković B. et al. Three-week open multicenter study of sustained-release tramadol in various pain conditions. *Arzneim Forsch Drug Res* 2003;53(7):503-506.
13. Babić-Naglić Đ. Opioidi u reumatologiji. *Reumatizam* 2002;49:29-32.
14. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353(12):2051-8.
15. Hrvatsko društvo za liječenje boli. Stručni članci: *Preporuka Hrvatskog društva za liječenje boli (HDLB-HLZ) o poziciji (algoritmu primjene) Zaldiana na Trostepenoj ljestvici WHO*. Raspoloživo: <http://www.hdlb.org/strucniclanci.php>
16. Babić-Naglić Đ, Jajić Z, Gnjidić Z, Štambuk B. Liječenje kronične boli transdermalnim fentanilom. *Reumatizam* 2002;49:33-37.
17. Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2005;5(3):315-23
18. Dahan A. Respiratory effects of buprenorphine compared to fentanyl: dose response assessments in healthy volunteers, *Proceedings of 9th Congress of European Association for Palliative Care (EACP)*. 2005, Aachen, Germany.
19. *Pain Clinical Updates*, International association for the study of Pain, December 2005. Volume XIII, No. 5 Raspoloživo: www.iasp-pain.org ili preko www.hdlb.hr

Klinika za plućne bolesti "Jordanovac" ♦ Jordanovac 104 ♦ 10000 Zagreb

TUBERKULOZA I ANTI-TNF α TERAPIJA TUBERCULOSIS AND ANTI-TNF α THERAPY

Sanja Popović-Grle

Sažetak

Incidencija tuberkuloze na početku trećeg tisućljeća ponovno raste, uz pojavu multirezistentnih (MDR-TB) i ekstremno rezistentnih bacila *Mycobacterium tuberculosis* (XDRTB). Tumor necrosis factor TNF α povećava fagocitnu sposobnost makrofaga da neutralizira mikobakterije, te sudjeluje u formiranju granuloma. Kada se u terapiji nekih reumatskih, gastroenteroloških i dermatoloških bolesti koriste anti-TNF α lijekovi, incidencija tuberkuloze raste i do 30 puta u odnosu na imu-

nokompetentne osobe. Probir bolesnika prije uvođenja anti-TNF α terapije smanjio je pojavnost tuberkuloze za 90%. U postupku probira (prema konsenzusu Smjernica prikazanima u radu) ključna je obiteljska ili ranija osobna anamneza, tuberkulinski test (PPD), radiogram prsnog koša, u određenim slučajevima i imunološka dijagnostika na tuberkulozu, dok je u inficiranih osoba potrebno učiniti i mikrobiološku obradu iskašljaja, kako bi se isključila aktivna (manifestna) tuberkuloza.

Ključne riječi

tuberkuloza, tuberkulinski kožni test, anti-TNF α terapija

Summary

Tuberculosis incidence at the beginning of the third millennium is increasing, together with appearance of multi resistant (MDR-TB) and extremely resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB). Tumor necrosis factor (TNF α) increases macrophage phagocytic capacity for *Mycobacterias*, and is included in granuloma formation. Anti-TNF α therapy used in some diseases in the field of gastroenterology, rheumatology and dermatology increase tuberculosis incidence even 30 times

in comparison with immunocompetent persons. Patient's screening before introduction of anti-TNF α therapy decreases manifest tuberculosis for 90%. Key finding in the screening process (according to the Guidelines shown in the paper) is family history or previously tuberculosis, tuberculin skin test (PPD), chest X-ray, in certain cases immunology diagnostic test for tuberculosis, while in infected persons sputum culture for tuberculosis is needed to ruled out manifest tuberculosis.

Key words

tuberculosis, tuberculin skin test, anti-TNF α therapy

Uvod

Tuberkuloza (TB) i malarija najčešće su zarazne bolesti današnjice. Od pojave infekcije ljudskim virusom stečene imunodeficijencije (HIV) tuberkuloza je postala još značajniji problem. U 17. i 18. stoljeću tuberkuloza je

bila uzrok smrti 25% tadašnjeg pučanstva. Od tada su učinjeni ogromni koraci, 1882. godine otkriven je uzročnik (*Mycobacterium tuberculosis*), a u liječenju polovicom 20. stoljeća otkriveni su moćni antituberkulotici.

Porast tuberkuloze i pojava rezistentnih uzročnika

U posljednja dva desetljeća uslijedilo je neugodno iznenađenje, s porastom incidencije tuberkuloze, koja je u svijetu 2005. godine bila prosječno 79/100.000 (1). Hrvatska pripada krugu zemalja sa srednje visokom incidencijom, 2006. godine iznosila je 25/100.000 stanovnika. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je od 1993. godine kreirala novu strategiju kontrole tu-

berkuloze, nazvanu DOTS strategija (Directly observed therapy short course) (2). Ova je strategija iznimno važna u sprječavanju multirezistentnih bacila tuberkuloze (MDR-TB Multi drug-resistant tuberculosis), kao i novih još otpornijih oblika, rezistentnih ne samo na oba glavna antituberkulotika (izonijazid i rifampicin), nego i na najmanje jedan od parenteralnih pripravaka

te na neki od flurokinolonskih lijekova (3). Takav bacil nazvan je prošireno ili ekstremno rezistentan uzročnik tuberkuloze na lijekove (XDR-TB Extensively (or Extreme) drug-resistant tuberculosis) (4). Upravo rizična ponašanja, koja su dovela do brzog širenja sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS), bolesti moderne civilizacije (dijabetes, maligne bolesti, zatajiva-

Infekcija tuberkuloze

Poznato je da jedan bolesnik s tuberkulozom može zaraziti 10-15 novih bolesnika. Danas je na Zemlji 1/3 stanovništva zaražena bacilom tuberkuloze. Svake godine oboli novih 8 milijuna bolesnika od tuberkuloze, a oko 3 milijuna umire. I u sadašnje vrijeme tuberkuloza pripada krugu od 10 vodećih bolesti s globalnim najvećim teretom nakon perinatalnih komplikacija, infekcija donjeg dišnog sustava, ishemijskih srčanih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, HIV/AIDS, proljeva, unipolarne depresije, malarije i kronične opstruktivne plućne bolesti (6). Bolest se prenosi kapljičnim putem u kontaktu s

Anti-TNF α terapija

Čimbenik tumorske nekroze α (Tumor necrosis factor TNF α) značajan je u imunološkom odgovoru. Izlučuje se iz aktiviranih monocita/makrofaga nakon različitih infektivnih stimulusa, a odgovor je posredovan putem receptora TNFR1 i TNFR2. U tuberkuloznoj infekciji citokin TNF α povećava fagocitnu sposobnost makrofaga da neutralizira mikobakterije, te sudjeluje u formiranju granuloma, koji sekvstriraju zahvaćeno tkivo i ograničavaju širenje bacila tuberkuloze. Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa, ulceroznog kolitisa, Mb. Crohn i psorijaze, imaju koristi od lijekova

Probir bolesnika s tuberkulozom prije uvođenja anti-TNF α terapije

Prije uvođenja anti-TNF α terapije u svih bolesnika potrebno je napraviti pulmološki pregled. Treba obratiti pozornost na postojanje respiracijskih ili općih simptoma. Također je važno da li bolesnik ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na TB, s obzirom da je mogućnost infekcije tuberkulozom najvjerojatnija u kontakata prvog reda (10). Također je potrebno učiniti radiološku snimku pluća i tuberkulinski kožni test (PPD). Budući da je PPD (purificirani proteinski derivat) često negativan u nizu situacija, među kojima je i kortikosteroidna terapija dulje od mjesec dana ili drugim imunosupresivima npr. metotreksatom dulje od tri mjeseca, na zajedničkom sastanku Hrvatskog reumatološkog i Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora 2. travnja 2007. godine donesen je konsenzus o algoritmu pretraga (slika).

U bolesnika koji imaju suspektnu anamnezu, te pozitivnu obiteljsku anamnezu indicirano je napraviti i imunološku dijagnostiku na latentnu tuberkulozu (IGRA - Interferon Gamma Release Assay: Elispot T-spot.TB ili

nje bubrega, autoimune bolesti) i na kraju niz kroničnih bolesti koje zahtjevaju imunosupresivnu terapiju (reumatske bolesti, upalne bolesti crijeva, intersticijske bolesti pluća, psorijaza, itd.) stavili su tuberkulozu u žižu svjetskog interesa kao značajnu globalnu javnozdravstvenu prijetnju kojoj treba odgovoriti mobilizacijom svih resursa (5)

oboljelim koji kašlje, kiše, govori ili pjeva. Najzrazniji je bolesnik s plućnom tuberkulozom kada u iskašljaju izlučuje 10000 bacila u 1 ml (direktno mikroskopski pozitivan nalaz iskašljaja) (7). Nakon susreta s infektivnim bolesnikom infekcija tuberkulozom nastaje u 30% slučajeva. Od ukupnog broja inficiranih u 5-10% razvit će manifestna bolest, u njih polovice unutar 2 godine, a u druge polovice bilo kada u životu. Da li će se latentna infekcija pokrenuti i postati izražena bolest i razviti ovisi o veličini infektivne doze bacila tuberkuloze, te o obrambenim mehanizmima inficirane osobe.

koji djeluju na TNF α , bilo kao protutijela kao što su infliksimab, adalimumab, ili certolizumab, bilo kao solubilni TNF receptori, kao što je etanercept.

U bolesnika na anti-TNF α terapiji povećana je incidencija tuberkuloze, te se smatra da iznosi 449/100.000 bolesnika (8). U bolesnika s reumatoidnim artritisom u Koreji TB je češća 8,9 puta, dok je u bolesnika s RA koji primaju infliksimab češća čak 30,1 puta (9). Oblici tuberkuloze koji se javljaju tijekom terapije anti-TNF α su u većem postotku ekstrapulmonalni (više od 50% slučajeva), i diseminirani (u oko 25%).

Quantiferon). Za ovu dijagnostiku koristi se puna krv bolesnika, koja se stimulira antigenima specifičnim za bacil tuberkuloze (ESAT-6 10 ili CFP-10). Aktivirane efektorne stanice ubrzo izlučuju interferon (IFN- γ). Ovim se testovima detektira pozitivan nalaz, što je dokaz o postojanju infekcije tuberkulozom, koji je specifičniji i senzitivniji od PPD (11). IGRA testovi specifični su u populaciji koja je primila BCG vakcinu (12). Infekcija tuberkulozom ne znači da bolesnik ima bolest (manifestnu) tuberkulozu. Ukoliko bolesnik ima pozitivan imunološki test na tuberkulozu, indicirano je uvesti kemoprofilaksu izonijazidom 300 mg dnevno kroz 6 mjeseci, za vrijeme liječenja anti-TNF α , što značajno snižava rizik od progresije tuberkuloze u inficiranih osoba (13).

Inače gotovo svi objavljeni slučajevi tuberkuloze nakon započinjanja anti-TNF α terapije (oko 98%) događaju se unutar prvih 6 mjeseci po započinjanju liječenja (14), većina od njih u prva tri mjeseca. Zbog toga bi bilo korisno učiniti pulmološki pregled i obradu pri-

Slika. Prijedlog Smjernica za dijagnostiku latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije anti-TNF α
 Figure. Proposed guidelines for diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before the introduction of anti-TNF α therapy

POZITIVNA osobna ili obiteljska anamneza na TB	NEGATIVNA osobna ili obiteljska anamneza na TB
PPD normoreakcija < 15 mm Uredan RTG prsnog koša	PPD normoreakcija < 15 mm Uredan RTG prsnog koša
NEMA LATENTNE TB - terapija anti-TNF α može se započeti odmah	
PPD < 15 mm Patološki RTG prsnog koša	PPD < 15 mm Patološki RTG prsnog koša
POTREBNO UČINITI MIKROBIOLOŠKU OBRADU SPUTUMA ili drugog kliničkog uzorka PULMOLOŠKI PREGLED	
PPD povećana reakcija > 15 mm Uredan RTG prsnog koša Potrebna serološka dijagnostika (IGRA) MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA (u slučaju postojanja simptoma bolesti ili pozitivne IGRA-e)	PPD povećana reakcija > 15 mm Uredan RTG prsnog koša Potrebna serološka dijagnostika (IGRA) MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA (u slučaju kontakta s TB ili pozitivna IGRA-e)
NALAZ IGRA-e POZITIVAN MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA - Negativni nalazi - primjeniti kemoprofilaksu Terapija anti-TNF α može se započeti nakon završetka kemoprofilakse za 6 mjeseci	
NALAZ IGRA-e NEGATIVAN Terapija anti-TNF α može se započeti odmah	
NALAZ POZITIVAN U KULTURI iz kliničkog uzorka na <i>M. tuberculosis</i> Započinje se liječenje TB četvornom kombinacijom lijekova (DOTS) Terapija anti-TNF α počinje se nakon završetka liječenja tuberkuloze za 6 mjeseci, iznimno nakon 2 mjeseca provedene inicijalne terapije tuberkuloze	
<p>PPD se izvodi u svih bolesnika, ali se rezultat ne može interpretirati sa sigurnošću ukoliko terapija reumatoidne bolesti nije prekinuta dulje od: kortikosteroidi > 1 mjesec; Metotreksat i ostala imunosupresivna terapija > 3 mjeseca. U tom slučaju, pored RTG toraksa, anamneze i kliničkog pregleda potrebno je učiniti serološku dijagnostiku latentne infekcije TB (IGRA)</p>	

IGRA = Interferon gamma release assay

je započinjanja anti-TNF α , kao i nakon 3 mjeseca redovite aplikacije lijeka.

Poštivanje dogovorenih pretraga u smislu aktivnog traženja infekcije tuberkuloze prije započinjanja liječenja anti-TNF α terapijom, u većini je zemalja snizilo

pojavnost manifestne tuberkuloze, čak i do 90%, u odnosu na razdoblje aplikacije ove terapije prije skrininga tuberkuloze u skladu sa smjernicama (15). Stoga je interdisciplinarna suradnja pulmologa i ostalih specijalista koji indiciraju anti-TNF α terapiju nužna.

Zaključak

Tuberkuloza nije bolest prošlosti, već predstavlja ponovni izazov liječnicima u svjetlu novih terapijskih mogućnosti kroničnih bolesti koje moduliraju imunološki odgovor. Na tuberkulozu treba misliti, prepoznati je, dija-

gnosticirati i na odgovarajući način liječiti. Prije uvođenja anti-TNF α terapije potreban je probir bolesnika na tuberkulozu, te je nužna interdisciplinarna suradnja pulmologa i ostalih specijalista koji indiciraju anti-TNF α terapiju.

Literatura

1. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. WHO report, Geneva, World Health Organisation (WHO/HTM/TB/2007.376)

2. Resolution WHA44.8 Tuberculosis control programme. In: *Handbook of resolution and decisions of the World health Assembly and the Executive Board*.

Volume III, 3rd ed. (1985-1992), Geneva, World Health Organization, 1993. (WHA44/1919/REC1).

3. Fudin J. The clinical management of drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(3):212-7

4. XDR-TB, extensively drug-resistant tuberculosis, at www.who.int/tb/xdr/index.html

5. Popović-Grle S. Tuberkuloza kao globalni problem. U: Popović-Grle S, ur. *Tuberkuloza-ponovni izazov liječnicima na početku trećeg tisućljeća*. Zagreb: Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska. 2004.

6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;27:367 (9524):1747-57.

7. Valadas E, Hanscheid T, Fernandes ML, Antunes F. Smear microscopy to diagnose tuberculosis early and prevent further transmission in a population with a high prevalence of HIV infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1045-7.

8. Sighetidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(10):1127-32.

9. Seong SS, Choi CB, Woo JH. et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid

arthritis (RA): effect of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34(4):706-11.

10. Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. *Naputak za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze*. Zagreb. 1998.

11. Sellam J, Hamdi H, Roy C. et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;Apr 24, Epub ahead of print.

12. Soborg B, Andersen AB, Larsen HK. et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detecting by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;30:554-9.

13. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care* 2000;161:S221-47.

14. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R. et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.

15. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.

Klinika za infektivne bolesti ♦ Mirogojska 8 ♦ 10000 Zagreb

IMUNOSUPRESIJA I VIRUSNE INFEKCIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA IMMUNOSUPPRESSION AND VIRAL INFECTIONS IN RHEUMATIC DISEASES

Adriana Vince ♦ Davorka Dušek

Sažetak

Infekcije su jedan od vodećih uzroka mortaliteta i mortaliteta u bolesnika s reumatskim bolestima. Iako su bakterije najčešći uzroci infekcija u tih bolesnika, imunosupresivna terapija koja poglavito djeluje na staničnu imunost (kortikosteroidi, ciklosporin, ciklofosfamid, leflumomid dijelom TNF-alfa antagonisti), suvremena monoklonska protutijela), može dovesti do reaktivacije i teških kliničkih

slika uzrokovanih latentnim virusima kao što su predstavnici porodice Herpesvirusa te hepatitis B i C virus. Osobit problem ovih infekcija je diferencijalno dijagnostička mogućnost zamjene s egzacerbacijom osnovne bolesti. U radu se ukratko prikazuju glavna klinička obilježja, dijagnostički i terapijski pristupi najčešćim virusnim infekcijama u imunosuprimiranih reumatskih bolesnika.

Ključne riječi

imunosupresija, virusi, Herpesvirusi, hepatitis B, reumatske bolesti

Summary

Infections are one of the leading causes of morbidity and mortality in patients with rheumatic diseases. Although bacterial pathogens are the most common cause of infections, a wide variety of viral pathogens can also cause serious clinical manifestations mostly due to immunosuppressive therapy primarily targeting cellular immunity (steroids, cyclosporins, cyclophosphamid, leflunomid, TNF-alfa antagonists etc.).

Depleted cellular immunity can lead to reactivation of latent viruses such as members of Herpesvirus family, or hepatitis B and C viruses. Symptoms of viral infection may mimic exacerbation of rheumatic disease. In this paper authors present the main clinical characteristics, diagnostics and treatment possibilities for most common viral infections in immunosuppressed host with a rheumatic disease.

Key words

immunosuppression, viruses, Herpesviruses, hepatitis B, rheumatic disease

Uvod

Za kontrolu i eliminaciju virusnih infekcija poglavito je odgovorna stanična imunost, zastupljena odgovarajućim brojem funkcionalno aktivnih CD4 i CD8 limfocita. Humoralna imunost bitna je pak u sprječavanju de novo virusnih infekcija. Suvremeno liječenje reumatoloških bolesti uključuje čitav niz lijekova koji modificiraju imunološki odgovor putem direktne inhibicije T-stanične proliferacije (leflunomid, ciklosporin), inhibicijom proinflatornog citokina TNF-alfa (TNF-alfa antagonisti), te inhibicijom proliferacije B-limfocita (rituksimab). Upotreba glukokortikoida dovodi do direkt-

nog limfolitičkog učinka na sveukupnu limfatičku populaciju. Svi ovi navedeni lijekovi ublažuju simptome reumatoloških bolesti, ali zbog osnovnog mehanizma djelovanja omogućuju reaktivaciju latentnih i kroničnih virusnih infekcija, poglavito herpesvirusnih poput CMV, EBV, VZV, HSV infekcija, te kroničnog B hepatitisa. Virusne infekcije u reumatoloških bolesnika mogu u potpunosti oponašati kliniku slike egzacerbacije osnovne reumatološke bolesti te je prije modifikacije imunosupresivnog liječenja potrebno učiniti dijagnostičku evaluaciju najčešćih infekcija.(1)

Citomegalovirusne infekcije

Biologija, epidemiologija, patogeneza

Citomegalovirus (CMV) je jedan od najintragantnijih predstavnika porodice Herpesvirida, koji uzroku-

je širok spektar bolesti u imunokompetentnih, te osobito imunokompromitiranih bolesnika. CMV je pripadnik je potporodice beta-herpesvirida (HHV5). Ciljne stanice

za CMV su leukociti, neutrofil i monociti te endotelne i različite epitelne stanice. Čovjek je jedini domaćin ovom virusu, koji je proširen po čitavom svijetu tako da 50 - 85% sveukupne populacije stvori protutijela na CMV do 40. godine života. Virus se prenosi direktnim kontaktom s osobe na osobu tjelesnim sekretima poput sline, mokraćne ili spolnim putem. Također je moguć prijenos pripravcima krvi ili prigodom transplantacije koštane srži i solidnih organa. Nakon relativno duge inkubacije od 4 do 8 tjedana dolazi do značajne viremije pri čemu se virus uglavnom zadržava u leukocitima periferne krvi i može dospjeti u sve organe, a eliminacija aktivne infekcije ovisi o T-limfocitima, ponajprije aktivaciji adekvatnog citotoksičnog (CD8) odgovora. Nakon primarne infekcije koja u imunokompetentnog domaćina najčešće prolazi klinički neprimjetno, slijedi doživotan period latencije, gdje kao rezervoar virusa služe stanice mononuklearno-fagocitnog sustava (MFS), kao i matične stanice koštane srži, ali nema sinteze kompletnih virusnih čestica. No kao i u drugih herpesvirusa uvijek je moguća povremena reaktivacije virusa, uz ponovnu sintezu infekcijskih viriona.

Klinička slika

Teške i smrtonosne infekcije uzrokovane citomegalovirusom tijekom liječenja opisane su tijekom liječenja reumatskih bolesti, osobito sistemnog lupusa eritematodesa (SLE), reumatoidnog artritisa (RA) te dermatomiozitisa. Najčešće se radilo o bolesnicima koji su dobivali visoke doze kortikosteroida uz ciklofosamid. Kod ovih bolesnika se može javiti generalizirana CMV-infekcija praćena febrilitetom, mialgijama, artralgijskim bolovima, leukopenijom, trombocitopenijom te respiratornim distresom. Također može doći do afekcije pojedinog organskog sustava praćene odgovarajućim kliničkim slikama hepatitisa, ezofagitisa, enteritisa, kolitisa, intersticijske pneumonije, retinitisa i encefalitisa (2). CMV može dovesti do teških nekrotizirajućih oblika bolesti te se opisuju slučajevi nekrotizirajućeg ileitisa praćenog perforacijom te teških nekrotizirajućih pneumonija (3,4). Posebno težak oblik infekcije je hemofagocitni sindrom (HFS), u kojem dolazi do pojave nekontrolirane proliferacije stanica mononuklearno-fagocitnog sustava u koštanoj srži, jetri i slezeni i limfnim čvorovima (5). Te stanice fagocitiraju sve

Epstein-Barr virusne infekcije

Biologija, epidemiologija, patogeneza

Epstein-Barrov virus (EBV) uzrokuje limfoproliferativne bolesti u imunokompetentnih i imunokompromitiranih bolesnika. Najčešće klinička manifestacija infekcije u imunokompetentnih osoba je infektivna mononukleoza.

EBV je B-limfotropni DNK virus iz porodice Herpesviridae. Virus se razmnožava u B-limfocitima i stanicama višeslojnog plošastog epitela ždrijela. Virusna DNK formira episom u stanici domaćinu. EBV genski produkti (EBNA, LMP) dovode do jedinstvenog fenomena, blastne transformacije i imortalizacije B-limfocita pa potencijalno svaka EBV infekcija može završiti neograničenom limfoproliferacijom.

hematopoetske stanice, s posljedičnim nastankom teške pancitopenije. Točan patogenetski mehanizam je nepoznat, no najvjerojatnije se radi o pojačanom lučenju interleukina IL-2 te MCSF-a (macrophage colony stimulating factor). Ishod HFS-a je u većini slučajeva fatalan. I sama infekcija CMV-om ima imunosupresivni učinak čime dodatno olakšava razvoj bakterijskih i gljivičnih infekcija. S druge pak strane CMV infekcija može dovesti i do egzacerbacije osnovne reumatološke bolesti.

Dijagnostika

Najznačajniju ulogu u dijagnostici CMV-infekcije u imunosuprimiranih danas imaju molekularni amplifikacijski testovi poput lančane reakcije polimerazom (PCR - polymerase chain reaction). Značajna viremija uvijek prethodi nekoliko dana razvoju kliničkih znakova lezije ciljnog organa, pa ovi testovi imaju visoku prediktivnu vrijednost i bitni su za pravodobnu primjenu terapije, poglavito u imunosuprimiranih osoba. Kvantifikacija CMV-DNK može se određivati u leukocitima periferne krvi ili u plazmi. Bitno je naglasiti da serološke metode detekcije CMV-a nemaju dijagnostičko značenje glede aktivne infekcije jer je u imunosuprimiranih osoba imunodgovor slab, pa se nakon reaktivacije virusa ne viđa pojava IgM-protutijela, ni porast titra IgG-protutijela.

Liječenje

Antivirusno liječenje indicirano je kod dokazane CMV infekcije u imunkompromitiranih osoba.

Ganciklovir je lijek izbora za profilaksu i liječenje aktivne CMV-infekcije. Terapija se obično započinje parenteralno u dozi 5mg/kg TT 2x na dan, a traje minimalno 3 tjedna, po mogućnosti uz tjedno praćenje viremije. Ganciklovir ne eradicira CMV, pa su rekurentne infekcije česte, a liječe se kao i inicijalne epizode. Nuspojave ganciklovira su mijelosupresija i nefrotoksičnost, koje regrediraju nakon prestanka terapije. Ganciklovir se smatra potencijalno teratogenim lijekom.

Valganciklovir je peroralni pripravak ganciklovira koji ima bolju bioraspoloživost nakon peroralne primjene od samog ganciklovira, pa se danas primjenjuje u profilaksi nakon transplantacije solidnih organa, ili kao nastavak liječenja nakon parenteralne terapije intersticijske pneumonije ili hepatitisa.

Jedini domaćin i izvor infekcije je čovjek. Virus je ubikvitarni, a nakon četrdesete godine 90% ljudi ima specifična IgG protutijela kao dokaz kontakta s virusom. Za prijenos potreban neposredan kontakt sa svježom tjelesnom tekućinom koja sadržava aktivno replicirajući virus, poglavito slinom. EBV se dakle najčešće prenosi ljubljenjem, pijenjem iz iste boce, čaše i sl. Moguće

je dakako prijenos transfuzijama krvi ili transplantacijom organa i koštane srži. Asimptomatski nosioci virusa su vrlo česti (6).

Ovisno o ekspresiji pojedinih virusnih gena prisutnost EBV-a u stanicama može se očitovati aktivnom ili produktivnom, odnosno latentnom ili neproduktivnom infekcijom. Aktivna infekcija zbiva se tijekom primoinfekcije virusom u stanicama višeslojnog pločastog epitela te u manjoj mjeri B-limfocitima. Latentna infekcija zbiva se poglavito u B-limfocitima.

Klinička slika

Klinička slika u reumatoloških bolesnika. EBV nije čest uzročnik infekcija u reumatoloških bolesnika koji primaju značajne doze immunosupresivne terapije, najvjerojatnije zbog samog limfolitičkog djelovanja kortikosteroida na B-limfocite koji su glavne ciljane stanice za ovaj virus čime se onemogućuje i njegova daljnja proliferacija.

Infekcije uzrokovane varicella-zoster virusom

Biologija, epidemiologija, patogeneza

Varicella-zoster virus (VZV) uzrokuje dvije epidemiološki i klinički različite bolesti. Varicela (vodene kozice) primarna je, vrlo infektivna, epidemijaska bolest najčešće djece, koja se manifestira karakterističnim generaliziranim osipom, dok je zoster endogena reaktivacija latentnog virusa, sporadičnog javljanja najčešće u starijih osoba, a očituje se lokaliziranom pojavom tipičnog osipa

Čovjek je jedini rezervoar VZV-a i jedini izvor zaraze. Virus se prenosi kapljičnim putem u uskom kontaktu. Izvan tijela brzo gubi infektivnost, pa je posredni prijenos malo vjerojatan. Infektivnost je velika i iznosi 70-90%. Bolesnici su zarazni od 48 sati prije izbijanja osipa do petog dana nakon izbijanja osipa. Zoster se pojavljuje s incidencijom 5-10 slučajeva na 1000 osoba starijih od 60 godina. Promjene na koži su infektivne i izvor su zaraze kontaktom za osjetljive osobe.

Kod primarne infekcije do prve replikacije virusa dolazi vjerojatno u epitelnim stanicama sluznica gornjih dišnih putova. Nakon toga nastaje primarna viremija, daljnja replikacija virusa u stanicama retikuloendotelnog sustava, pa sekundarna viremija, kojom započinje bolest i lokalizacija virusa u kožu i druga tkiva, npr. SŽS, u skladu s njegovim organotropnim osobinama. S pojavom specifičnih protutijela virus iščezava, no ostaje u latentnom obliku u stanicama spinalnih ganglija i ganglija kranijalnih živaca (Gasser, oticum). Povremeno dolazi do reaktivacije latentnog virusa. Iako mehanizam reaktivacije nije jasan, očito dolazi do privremenog gubitka mehanizama kontrole stanične imunosti i stvaranja kompletnih viriona koji se šire iz ganglija i njihovih dorzalnih korjenova živčanim putovima anterogradno i retrogradno do kože odnosno SŽS-a, što je naravno češće u osoba koje primaju immunosupresivnu terapiju.

ja. No, opisuju se slučajevi teških virusom povezanih hemofagocitnih sindroma kao i nastanak limfoma kod davanja metotreksata. Klinička slika hemofagocitnog sindroma očituje se febrilitetom, pancitopenijom, a u koštanoj srži nalaze se umnožene stanice MFS -akoje u sebi sadržavaju fagocitirane stanice mijelopoeze (7).

Uloga EBV u nastanku SLE kao i egzacerbacija reumatoloških bolesti je kontroverzna.

Serološka dijagnostika EBV infekcije bitna je za dokaz prethodne EBV-inekcije, dok se reaktivacija može sa sigurnosti dokazati samo pomoću molekularnih testova koji omogućuju EBV DNA kvantifikaciju što se danas uvelike koristi u praćenju immunosuprimiranih bolesnika.

Liječenje

Učinkovitog antivirusnog lijeka još nema. Aciklovir i famciklovir smanjuju replikaciju virusa, ali ne utječu na pojavu simptoma, trajanje bolesti i pojavu komplikacija.

Klinička slika

Varicela u imunokompromitiranih osoba može imati izrazito težak klinički tijek, praćena vrlo gustim osipom, zahvaćenjem unutarnjih organa, hepatitisom, miokarditisom, te teškim oblicima pneumonitisa s razvojem respiratorne insuficijencije.

Herpes zoster. Karakteriziraju ga jednostrana vezikularna erupcija na ograničenu području dermatoma, najčešće spinalnih ganglija, i oftalmičke grane trigeminusa, rijetko u području maksilarne i mandibularne grane trigeminusa i ganglion geniculi, uz lokaliziranu bol i parestezije koji se javljaju 48-72 sata prije kožne erupcije. Objektivne i subjektivne tegobe traju 10-30 dana. Postherpetička neuralgija može trajati i više od mjesec dana nakon nestanka kožnih promjena, a pojavljuje se u 25 do 50% bolesnika starijih od 50 godina, kao posljedica akutnog neuritisa.

Najvažnije ekstrakutane manifestacije zosteru su meningoencefalitis i encefalitis, motorički ispadi zbog lezija ganglijskih stanica prednjih rogova medule spinalis, transverzalni mijelitis i angiitis unutarnje karotidne arterije s oštećenjima mozga (8). U imunokompromitiranih osoba zoster može imati težak tijek, s dugotrajnim izbijanjem kožnih promjena, kutanom i visceralnom diseminacijom (9). Etiološka dijagnoza VZV-infekcija postavlja se izolacijom virusa iz leukocita, vezikula i likvora te dokazom specifičnih protutijela IgM klase pomoću imunoenzimskih testova (ELISA) u serumu. Moguć je i dokaz VZV-DNK u sadržaju vezikula PCR tehnikom, što je indicirano kod pojave vezikuloznog osipa u imunokompromitiranih osoba, gdje je potrebna brza dijagnoza i liječenje.

Neizravan dokaz VZV-infekcije je nalaz divovskih multinukleararnih stanica s inkluzijama u razmazu sadržaja vezikule obojenom po Giemsi (Tzanckov test).

Liječenje

U slučajevima varicele u imunokompromitiranih osoba liječenje valja provesti aciklovirom parenteralno (15-30 mg/kg/24 sata). Zoster oftalmičke grane trigeminalna liječi se peroralno aciklovirom 5x800 mg/5-7 dana, kao i zoster u imunokompromitiranih bez obzira na lokalizaciju da se spriječi diseminacija bolesti. U slučaju generalizacije zosteru mora se primijeniti aciklovir parenteralno.

Ostali terapijski postupci obuhvaćaju mjere simptomatskoga liječenja te primjerene toalete, njege i prehrane. Sekundarne bakterijske infekcije iziskuju odgovarajuće antimikrobno liječenje prema etiološkom agensu.

Prevenција

Bolesnike s VZV-infekcijama valja izolirati dok

se eflorescencije ne posuše. Smatra se da bi varicela zoster imunim globulinom (VZIG) obvezatno trebalo zaštititi imunokompromitirane osobe mlađe od 15 godina koje nisu cijepljene protiv VZV-a i nisu preboljele varicelu, a došle su u izravan ili neizravan kontakt s bolesnikom koji boluje od varicele. Za izložene osobe starije od 15 godina primjena VZIG-a procjenjuje se individualno.

Atenuirana vakcina (Oka-soj VZV-a), koja nije uključena u obvezatni kalendar cijepljenja u RH, osigurava dobru zaštitu u 98% cijepljenih, imunokompetentnih osoba, te je u razvijenim zemljama dio redovite imunoprofilakse djece. Ne smije se upotrebljavati u imunokompromitiranih osoba te u trudnica.

Hepatitis B virus

Biologija, patogeneza

Virus hepatitisa B (HBV) mali je, dijelom dvolančani DNK virus (42 nm) s ovojnicom, umnaža se putem reverzne transkripcije. Nakon ulaska virusa u hepatocit kompletna se dvolančana DNK sintetizira u jezgri i nastaje kovalentno zbijena prstenasta DNK (prema engl. ccc DNA-covalently closed circle DNA), koja predstavlja virusni epizom koji služi kao kalup za sintezu novih viriona ili se mogu prepisivati samo pojedini proteini poput HbsAg-a (10).

Danas je poznato da bez obzira na HBsAg/anti-HBs serokonverziju virusne ccc DNK ostaje u jezgri određenog dijela hepatocita pa se HBV infekcija po svojoj infekciji svrstava u latentne infekcije poput herpes virusnih infekcija.

Klinička slika

U odraslih osoba infekcija HBV-om rezultirat će u 50% slučajeva slikom akutnog hepatitisa B, različite kliničke težine, dok se prijelaz u kroničnu infekciju može očekivati od 2-10% zaraženih osoba. Ukoliko kod imunokompromitiranih osoba dođe do primoinfekcije HBV-om postoji veći rizik od teškog, pa čak i fulminantnog oblika hepatitisa. Također je češći prijelaz u kroničnu infekciju. Obzirom na definitivno potvrđenu činjenicu da je HBV latentni virus, danas se velika pozornost pridaje ranom prepoznavanju njegove reaktivacije u imunokompromitiranih osoba. Stoga je svim bolesnicima koji primaju neki oblik imunosupresivne terapije potrebno u uobičajeni dijagnostički algoritam uključiti određivanje

HBV i HCV serumskih biljega. Na reaktivaciju treba pomisliti ako u HBsAg pozitivne osobe dođe do elevacije aminotransferaza koja može varirati od blagog povišenja pa sve do fulminantnog hepatitisa. Za dokaz reaktivacije potrebno je svakako učiniti HBV DNA kvantifikaciju PCR metodom. Opisani su čak i slučajevi HBV reaktivacije u osoba koje su već stvorile anti-HBs protutijela. Mehanizam oštećenja jetre u HBV reaktivaciji nije u potpunosti razjašnjen, prvenstveno se vjerojatno radi o gubitku CD4 stanične kontrole nad virusnom replikacijom, dok po prekidu imunosupresivne terapije može doći do još intenzivnije imunološki modificirane destrukcije hepatocita. Također se smatra da glukokortikoidi mogu direktno stimulirati HBV replikaciju te su najvažniji predisponirajući faktor za HBV reaktivaciju (11). Svi patogenetski mehanizmi HBV reaktivacije kod reumatoloških bolesnika nisu do kraja proučeni, ali iskustva koja postoje kod ostalih imunosuprimiranih bolesnika (transplantacije solidnih organa, koštane srži, kemoterapija) nalaže sljedeće dijagnostičke postupke kod bolesnika kod kojih će biti potrebna dugotrajna imunosupresivna terapija: 1. obavezna provjera HBV serumskih biljega, 2. praćenje hepatograma tijekom imunosupresivne terapije, 3. u slučaju povišenja aminotransferaza određivanja HBV DNA kvantitativno, 4. u slučaju dokazane viremije primjena lamivudina u dozi od 100 mg p.o., 5. procjena mogućnosti smanjenja imunosupresije (11). Trajanje lamivudinske terapije ovisi o težini reaktivacije, težini osnovne bolesti, no obično će iznositi nekoliko mjeseci.

Hepatitis C virus

Biologija, patogeneza

Virus hepatitisa C (HCV) je jednolančani RNK virus s ovojnicom iz porodice Flaviviridae. Virusni genom je izrazito poslošan mutacijama te uspješno izbjegava imunološki odgovor domaćina što rezultira prelaskom u kroničnu infekciju u čak 80% zaraženih osoba, od koji će do 70% razviti kroničnu jetrenu bolest s pro-

gresijom u cirozu u 25% u narednih 20-35 godina. Razvoj fibroze brži je imunokompromitiranih osoba što je prvo uočeno kod bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom kod kojih je razvoj ciroze 4-5 puta brži. Virus se u hepatocitima nalazi u citoplazmi, a patogeneza samog jetrenog oštećenja je vjerojatno posljedica direktnog učinka virusa i imunskih mehanizama posredovanih citotok-

sličnim limfocitima. Stoga je procjena stvarnog učinka imunosupresivne terapije na oštećenja jetre još uvijek predmetom istraživanja.

Klinička slika

Za pretpostaviti je da će dugotrajna primjena imunosupresivne terapije, prvenstveno kortikosteroida, ipak ubrzati razvoj ciroze u reumatoloških bolesnika koji imaju HCV infekciju, no ukoliko se radi o HCV-induciranoj reumatološkoj manifestaciji infekcije, standardno liječenje pegiliranim interferonom i ribavirinom, imati će pozitivan učinak, ali sa čestim relapsima infekcije. Opisani su slučajevi fulminantnog fibrozirajućeg kolestatskog hepatitisa kod imunokompromitiranih bolesnika koji su primali ciklofosamid i kortikosteroide. Ovaj oblik HCV bolesti je karakteriziran progresivnom kolestazom, jetrenim zatajenjem, a patohistološke promjene uključuju periportalnu fibrozu, balonastu degeneraciju hepatocita uz minimalnu upalnu infiltraciju (12).

Jedan od glavnih problema HCV infekcije je velika učestalost ekstrahepatalnih manifestacija (do 38%) koji uvelike mogu oponašati simptome reumatoloških

bolest poput artralgija, mialgija, umora, vaskulitisa, sica sindroma, porphyria cutanea tarda (13). Artritis kod bolesnika sa HCV infekcijom može ne samo kliničkom slikom podsjećati na RA, već se u krvi takvih bolesnika može naći reumatoidni faktor, što dodatno može otežati postavljanje primarne dijagnoze. Artritis i vaskulitis kod HCV-inficiranih bolesnika se povezuju sa krioglobulinemijom.

Budući da ekstrahepatalne manifestacije HCV infekcije mogu oponašati reumatološke bolesti, osobito SLE, potrebno kod svih de novo dijagnosticiranih reumatoloških bolesti učiniti testiranje na HCV (14).

Pristup liječenju hepatitisa C u eumatskih bolesnika je individualan i mora se zasnivati na odličnom timskom radu liječnika imunologa, reumatologa, infektologa, hepatologa. Potrebno je procijeniti mogućnost kombiniranog učinka imunosupresivne i interferonske terapije, snižavanje imunosupresivne terapije, postojanje pancitopenije, bubrežne lezije. itd. Nekontrahirana autoimuna bolest apsolutnaje komtraindikacija za primjenu interferona.

Zaključak

Bolesnici s reumatskim bolestima podložni su reaktivaciji latentnih virusnih infekcija, koje svojim nekontroliranom replikacijom mogu dovesti do teških oblika bolesti. Stoga je prije započinjanja liječenja ovih bo-

lesnika bilo kojim imunopsupresivnim lijekom potrebno odrediti serumske biljege herpesvirusa, ka i HBV i HCV biljege, kako bi se u trenutku pojav određenihe simptoma mpglo brže dijagnostički i terapijski reagirati.

Literatura

1. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 Apr;16(2):281-291.
2. Tokunaga Y, Takenaka K, Asayama R, Shibuya T. Cytomegalovirus-induced interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1996 Jun;35(6):517-20.
3. Bang S i sur. CMV enteritis causing ileal perforation in underlying lupus enteritis. *Clin Rheumatol* 2004 Feb;23(1);69-72.
4. Najjar M, Siddiqui AK, Rossof L, Cohen RI. Cavitory lung masses in SLE patients: an unusual manifestation of CMV infection. *Eur Respir J* 2004 Jul;24(1)182-4.
5. Sakamoto O, Ando M, Yoshimatsu S, Kohroggi H, Suga M, Ando M. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemocytophagocytic syndrome and colitis. *Intern Med* 2002 Feb;41(2):151-5.
6. Strauss SE. Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1993;118:48.
7. Kashiwagi Y i sur. Virological nad immunological characteristics of fatal virus-associated haemophagocytic syndrome (VHAS). *Microbiol Immunol* 2007; 51(1):53-62.
8. Ebo Dg i sur. Herpes zoster myelitis occurring during treatment for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996 Mar;23(3):548-50.
9. Manzi i sur. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995 Jul;22(7):1254-8.
10. Vince A. Hepatitis B i C: prirodni tijek bolesti. *Acta Med Croatica* 2005;59:389-392.
11. Tsai FC i sur. Reactivation of hepatitis B virus reactivation in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents. *Dig Dis Sci* 2006 Sep;51(9):1627-1632.
12. Saleh F i sur. Fatal hepatitis C associated fibrosing cholestatic hepatitis as a complication of cyclophosphamide treatment of active glomerulonephritis. *Ann Hepatol* 2007 Jul-Sep;6(3):186-9.
13. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic C infection. *Joint Bone Spine* 2006 Dec;73(6):633-8.
14. Ramos-Casals M i sur. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000 Dec;43(12):2801-6.

Zavod za hematologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

LIJEČENJE FEBRILNOG IMUNOSUPRIMIRANOG BOLESNIKA THE TREATMENT OF FEBRILE IMMUNOSUPPRESSED PATIENT

Mirando Mrsić

Sažetak

Infekcije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u imunokompromitiranih bolesnika. Nepravodobno prepoznavanje infekcije u tih bolesnika može dovesti do brzog razvoja septičkog šoka i smrti unatoč poduzetim terapijskim mjerama. Prepoznavanje i liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika predstavlja za kliničara težak zadatak iz više razloga: kliničke manifestacije infekcija u nekih bolesnika teško se razlikuju od kliničkog tijeka njihove bolesti (npr. febrilitet u bolesnika s reumatološkim bolestima); učinak imunosupresivne terapije može uzrokovati nedostatak uobičajenih manifestacija infekcije kao što su temperatura i upala (npr. primjena glukokortikosteroida); spektar mogućih uzročnika infekcije je vrlo širok što otežava primjenu ciljane empirijske antiinfektivne terapije.

Temperatura sa ili bez vidljivog mjesta infekcije najčešći je znak nastanka infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Pneumonije su najčešći uzrok po život opasnih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju.

Temperatura sa ili bez vidljivog mjesta infekcije najčešći je znak nastanka infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Pneumonije su najčešći uzrok po život opasnih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju.

Ključne riječi

imunosupresivna terapija, infekcije, febrilna neutropenija

Summary

Infections are a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. The recognition and treatment of infections in this patient population are particularly difficult task for several reasons: the clinical manifestation of infection may be indistinguishable from those of the underlying disease; the effect of immunosuppressive therapy may diminish the usual dis-

ease manifestation; the spectrum of potential pathogens is large, making empirical treatment difficult.

Fever with or without a clinically obvious source is a frequent presenting feature of serious infections in immunosuppressive patients. Pneumonia is one of the most frequent life-threatening infections in patients receiving immunosuppressive therapy.

Key words

immunosuppressive therapy, infections, febrile neutropenia

Uvod

Infekcije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u imunokompromitiranih bolesnika. Nepravodobno prepoznavanje infekcije u tih bolesnika može dovesti do brzog razvoja septičkog šoka i smrti unatoč poduzetim terapijskim mjerama. Prepoznavanje i liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika predstavlja za kliničara težak zadatak iz više razloga: kliničke manifestacije infekcija u nekih

bolesnika teško se razlikuju od kliničkog tijeka njihove bolesti (npr. febrilitet u bolesnika s reumatološkim bolestima); učinak imunosupresivne terapije može uzrokovati nedostatak uobičajenih manifestacija infekcije kao što su temperatura i upala (npr. primjena glukokortikosteroida); spektar mogućih uzročnika infekcije je vrlo širok što otežava primjenu ciljane empirijske antiinfektivne terapije.

Klinička slika infekcija u imunokompromitiranih bolesnika

Temperatura sa ili bez vidljivog mjesta infekcije najčešći je znak nastanka infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. U reumatoloških bolesnika temperatura kao znak aktivne bolesti prisutna je u

većine bolesnika te stoga porast temperature može biti neprepoznat. Primjerice u bolesnika sa sistemskim lupus eritematodesom oko jedna trećina ih se hospitalizira zbog febriliteta nejasnog uzroka. U oko 2/3 slučajeva tempera-

tura je uzrokovana samom bolešću dok je u jedne trećine uzrokovana razvojem infekcije. U oko 25% bolesnika sa lupusom i dokumentiranom infekcijom bakterijemija je u polovice uzrok nastanka infekcije. Smrtnost imunokompromitiranih bolesnika s bakterijemijom je oko 33% što samo po sebi podcrtava značaj pravodobne dijagnoze i empirijske terapije. Većina bolesnika sa smrtnim ishodom primala je u terapiji glukokortikosteroida koji zbog svog antiinflamatornog i antipiretskog učinka minimiziraju znakove upale. Primjerice u bolesnika koji prima glukokortikosteroide slika akutnog abdomena koja bi bila karakterizirana visokom temperaturom i bolovima u abdomenu praktički može izostati.

Pneumonije su najčešći uzrok po život opasnih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Klinička slika može biti od teške sa visokom temperaturom, kašljem i infiltrativnim promjenama u plućnom parenhimu do blage kliničke slike posebno u skupini bolesnika koji primaju glukokortikosteroide.

U bolesnika s različitim reumatološkim bolestima propagacija bolesti u središnji živčani sustav (SŽS) nije tako rijetka pojava. U tih bolesnika zbog primjene imunosupresivne terapije može doći do razvoja infekcija SŽS koje u nekim slučajevima teško se razlikuju od kliničke slike osnovne bolesti. Najčešće se radi o akutnom i kroničnom meningitisu te fokalnim lezijama mozgovine.

Tablica 1. Uzročnici infekcija u imunokompromitiranih bolesnika
Table 1. Causes of infections in immunocompromised patients

Mjesto infekcije	Klinička slika	Uzročnik	Dijagnostika
Krv	Bakterijemija (temperatura sa ili bez lokalne infekcije)	Zlatni stafilokok Enterokok Gram negativne bakterije Kandida	Hemokulture
Gornji respiratorni trakt	Sinusitis	Streptokok pneumonije Hemofilus influenze Piogeni streptokok Zlatni stafilokok Anaerobne bakterije Virusi	Aspiracija sinusa Biopsija sluznice (u slučaju negativnog rezultata primijeniti empirijsku antibiotsku terapiju)
Donji respiratorni trakt	Bronhopneumonija Pneumonija	Streptokok pneumonije Hemofilus influenze Zlatni stafilokok Gram negativne bakterije Legionela Mikoplazma pneumonije Klamidija pneumonije Oportunističke infekcije: Pneumocistis karini, Kandida, Aspergillus, Mukor, Rizopus, Fuzarijum, Kriptokok, Histoplazma) Mikobakterija Nokardija Citomegalovirus	Rtg srca i pluća CT pluća ili MR Serologija Kultura iskašljaja Bronhoskopija Transtorakalna ili transtorakalna biopsija Torakocenteza Otvorena biopsija pluća
Središnji živčani sustav	Meningitis Encefalitis	Kriptokok, Litreija, Streptokok pneumonije, Hemofilus influenze, Neiserija, Nokardija, Toksoplazma, Aspergillus, Kandida	CT ili MR mozga, Lumbalna punkcija Stereotaksijska biopsija mozga
Genitourinarni trakt	Dizurične tegobe	Gram negativne bakterije, Koagulaza negativni stafilokok, Kandida	Urinokultura UZV ili CT
Kosti i zglobovi	Artritis Osteomijelitis	Zlatni stafilokok Hemofilus influenze (djeca < 5 godina) Streptokoki Gram negativne bakterije Kandida	Rtg kosti Scintigrafija kosti UZV CT ili MR Kultura sinovijalne tekućine Kultura punktata

Od svih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju najčešće se dijagnosticiraju upale do-

njih dišnih puteva (30-50% bolesnika). U tablici 1 prikazane su najčešća mjesta infekcije i najčešći uzročnici.

Liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika

Liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika može se podijeliti u dvije velike skupine, empirijska i ciljana terapija.

Empirijska terapija primjenjuje se u bolesnika s febrilitetom i neutropenijom dok se ciljana terapija može primijeniti u bolesnika koji imaju normalne ili blago snižene vrijednosti neutrofila.

Učestalost i težina infekcija ovisi o težini i trajanju neutropenije (vidi tablicu 2.)

Tablica 2. Rizik nastanka infekcije i broj neutrofila
Table 2. Infection risk and neutrophile count

Broj neutrofila	<100	500	1000	1500	2000
Rizik infekcije	28%	19%	10%	5%	2%

Empirijska terapija primjenjuje se u imunosuprimiranih bolesnika u kojih nema dokazane infekcije, a klinička slika ukazuje na razvoj septičkog šoka. Posebice u bolesnika s temperaturom, neutropenijom i znacima teške infekcije potrebno je odmah započeti s antibiotskom terapijom uz istovremenu agresivnu dijagnostiku u svrhu izolacije uzročnika (vidi tablicu 1). U em-

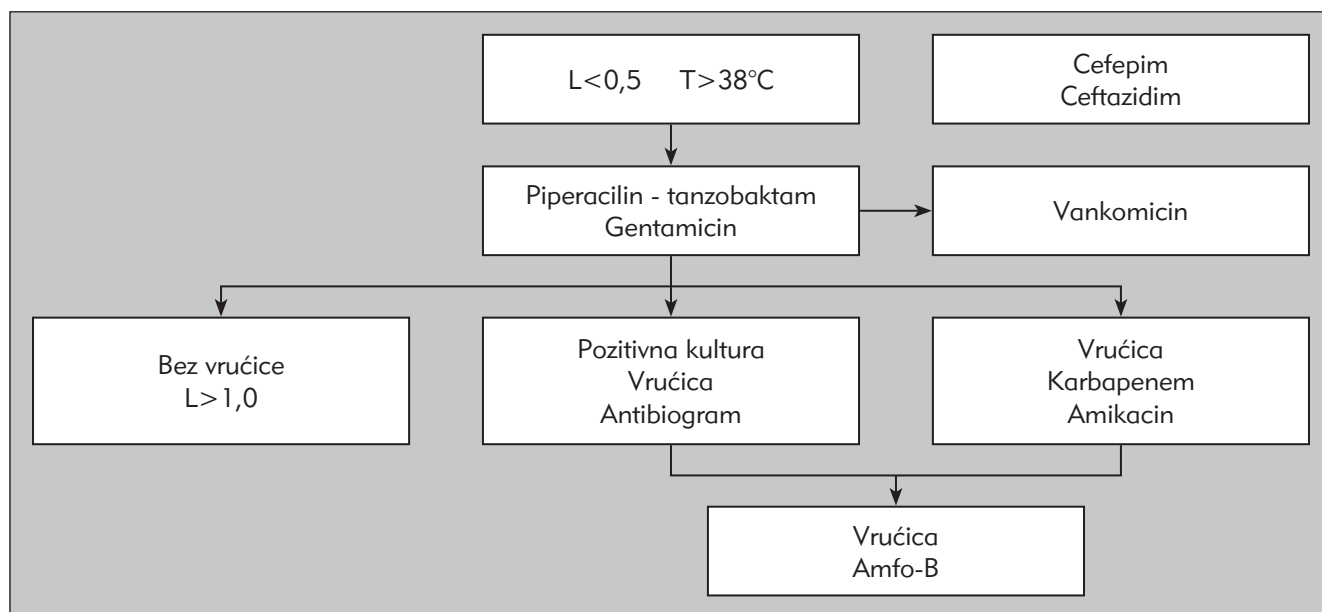
pirijskoj terapiji posebno mjesto ima antibiotska terapija protiv pseudomonasa zbog visoke smrtnosti infekcije ovom bakterijom u febrilnih neutropeničnih bolesnika. Posljednih godina zbog razvoja meticilin rezistentnih sojeva stafilokoka u empirijsku terapiju uvodi se uz anti-pseudomonasni antibiotik i vankomicin kao dva obvezna antibiotika u standardnoj shemi empirijske terapije koju prikazuje slika.

Ovisno o spektrumu gljivičnih izolata na pojedinom odjelu kao treća linije terapije uz amfotericin B primjenjuju se i novi antifungici kao što su vorikonazol kaspofungin.

U bolesnika koji imaju trajni ili privremeni centralni venski kateter empirijsku ili ciljanu terapiju treba prilagoditi spektru infekcija koje su vezane uz taj implantat. U tablici 3 prikazane su najčešće infekcije u bolesnika s centralnim venskim kateterom.

Terapija imunokompromitiranog bolesnika bilo da je tome uzrok kemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica ili primjena imunosupresivnih lijekova zahtijeva brzu reakciju te neodložnu primjenu anti-infektivnih lijekova. Obzirom na rizik od nastanka infek-

Slika. Empirijska anti-infektivna terapija
Figure. Empirical anti-infective therapy



Tablica 3. Infekcije u bolesnika s centralnim venskim kateterom
Table 3. Infections in patients with central venous catheter

Mjesto infekcije	Terapijski zahvat
Infekcija na ulaznom mjestu katetera	Empirijski primijeniti vankomicin ili ciljanu antibiotsku terapiju
Infekcija tunela katetera	Izvaditi kateter, empirijski primijeniti vankomicin ili ciljanu antibiotsku terapiju
Pozitivne hemokulture	Izvaditi kateter i ODMAH primijeniti ciljanu antibiotsku terapiju

cija bolesnici se mogu podijeliti u dvije skupine, visokog i niskog rizika. U skupinu visokog rizika spadaju bolesnici koje sa leukemijom te bolesnici koji se liječe transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. U tih bolesnika potrebno je odmah započeti s empirijskom antibiotskom terapijom uz sve nužne mjere potpore te agresivnu dijagnostičku proceduru u svrhu što ranije izolacije uzročni-

ka. U skupinu niskog rizika spadaju bolesnici koji imaju preko 1000 neutrofila uz uredan nalaz na plućima, a jetri i bubrežima u kojih se očekuje trajanje neutropenije manje od 7 dana. Iako se radi o bolesnicima niskog rizika u terapiju je nakon uzimanja svih potrebnih briseva i materijala za izolaciju uzročnika započeti s antibiotskom terapijom u skladu sa očekivanim spektrom uzročnika.

Literatura

1. Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, Zeini F, Mirhendy H, Mahmoody M. Fungal infections in solid organ recipients. *Exp Clin Transplant* 2005;3(2):385-9.
2. Bjorklund A, Aschan J, Labopin M, Remberger M, Ringden O, Winiarski J, Ljungman P. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 Sep 24;(Epub ahead of print).
3. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Muñoz P, Bouza E, Rodríguez-Molina J, Llanio N, Fernandez-Cruz E. The potential impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc* 2007;39(7):2385-8.
4. Diep JT, Kerr LD, Sarebahi S, Tismenetsky M. Opportunistic infections mimicking gastrointestinal vasculitis in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2007;13(4):213-6.
5. Fernández Guerrero ML, Ramos JM, Marro J, Cuenca M, Fernández Roblas R, de Górgolas M. Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of beta-lactam resistance on mortality. *Int J Infect Dis* 2003 Mar;7(1):46-52.
6. Jain A, Orloff M, Kashyap R, Lansing K, Betts R, Mohanka R, Menegus M, Ryan C, Bozorgzadeh A. Does valganciclovir hydrochloride (valcyte) provide effective prophylaxis against cytomegalovirus infection in liver transplant recipients? *Transplant Proc* 2005;37(7):3182-6.
7. Jandrlić M, Kalenić S, Labar B, Nemet D, Jakić-Razumović J, Mrić M, Plecko V, Bogdanić V. An autopsy study of systemic fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(9):768-74.
8. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):528-34.
9. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, Bialek R, Freund MC. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):e101-4.
10. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs* 2007;67(13):1803-12.
11. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67(11):1567-601.
12. Opastirakul S, Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol* 2005;20(12):1750-5.
13. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):1475-82.
14. Schmidt-Hieber M, Blau IW, Schwartz S, Uharek L, Weist K, Eckmanns T, Jonas D, Rüdén H, Thiel E, Brandt C. Intensified strategies to control vancomycin-resistant enterococci in immunocompromised patients. *Int J Hematol* 2007;86(2):158-62.

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

USPJEŠNOST LIJEČENJA LEFLUNOMIDOM (ARAVA®) U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

LEFLUNOMIDE (ARAVA®) IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Dužanka Martinović Kaliterna

Reumatoidni artritis (RA) je multisistemska progresivna bolest, obilježena značajnim zglobnim promjenama, koje su razlog pogoršanja kvalitete života uz posljedičnu invalidnost. U podlozi zglobnih promjena je upalni proces sinovijalne membrane u sklopu migracije aktiviranih limfocita i monocita u sinovijalno tkivo (1). Za aktivaciju limfocita i monocita neophodno je povećanje de novo sinteze pirimidina, odnosno progresija iz G1 u S fazu staničnog ciklusa. Osnovni imunomodulatorni učinak leflunomida je inhibicija de novo sinteze pirimidina putem selektivne inhibicije ključnog enzima dihidro-ortat dehidrogenaze (2).

Novije studije upućuju da je protuupalni učinak leflunomida izravno povezan s njegovom sposobnosti da inhibira osteoklastogenezu, jednako kao i produkciju metaloproteinaza i ostalih citokina u sinovijalnoj membrani (3). Leflunomid ima utjecaj i na transendotelnu migraciju monukleranih stanica kao i na smanjenje njihove adhezijske sposobnosti, što vodi ka blokadi aktivacije i prijenosa stanica u inflamirano sinovijalno tkivo bolesnika s RA (4).

Iako većina autora daje prednost kombiniranoj primjeni lijekova koji modificiraju bolest, može se započeti i monoterapija leflunomidom što pruža mogućnost boljeg praćenja mogućih nuspojava. Savjetovana inicijalna terapija od 100 mg leflunomida dnevno među našim bolesnicima rezultirala je većim brojem nuspojava nego početna doza od 20 mg dnevno. Najčešće nuspojave su bile: proljevi, porast transaminaza, alopecija.

U bolesnika koji su imali povoljan terapijski učinak uz zadovoljavajuće objektivno praćenje (Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score (DAS 28)) te nisu imali nuspojave nastavili smo s istom terapijom, dok u onih kod kojih nije došlo do zadovoljavajućeg poboljšanja odlučili smo se za kombinaciju s metotreksatom.

Metotreksat je lijek koji se najčešće rabi u upalnim reumatskim bolestima. Ima sposobnost inhibicije

dihidrofolat reduktaze, na način da smanjuje za purine neophodan izvor folata. Smatra se da je protuupalni učinak metotreksata povezan i s indukcijom odnosno povećanim stvaranjem izvanstaničnog adenozina, njegovom interakcijom sa specifičnim staničnim receptorima uz posljedičnu inhibiciju lučenja interleukina (IL8, IL6, te smanjenje sinovijalne ekspresije kolagenih gena. Metotreksat osim protuupalnog očito ima i antiproliferativni učinak naročito u odnosu na aktivirane monocite (5).

Tijekom tromjesečnog praćenja najbolji terapijski učinak postignut je upravo u bolesnika s kombinacijom leflunomida i metotreksata (HAQ <1, DAS 28 <2,6). S obzirom na relativnu toksičnost metotreksata u starijoj populaciju ovu smo kombinaciju rabili u osoba mlađe i srednje dobi. U bolesnika kod kojih su radi visokih vrijednosti reaktanta upale aplicirani glukokortikoidi postupno je reducirana doza do isključenja.

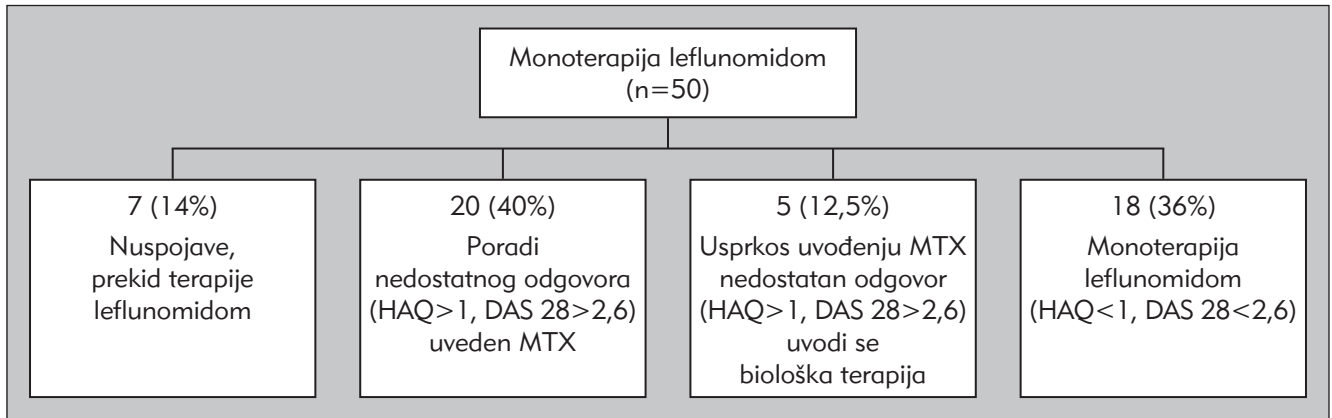
Monoterapija leflunomidom se pokazala prikladnom u starijih osoba s drugim kroničnim bolestima, naročito u dijabetičara. U mladih osoba s nuspojavama na salazopirin i metotreksat također smo uspješno primijenili monoterapiju leflunomidom.

U skupini od 50 bolesnika u kojih je primijenjena terapija leflunomidom 7 je imalo nuspojave koje su zahtijevale isključenje lijeka, 5 bolesnika nije povoljno odgovorilo na terapiju niti nakon dodavanja metotreksata te su primijenjeni inhibitori TNF- α , 18 je nastavilo monoterapiju, dok su ostali postigli zadovoljavajuću remisiju bolesti kombinacijom leflunomida i metotreksata (slika).

Jednaki zadovoljavajući učinak se postigao davanjem leflunomida metotreksatu. Za sada nemamo iskustva o kombinaciji leflunomida i pojedinih bioloških lijekova.

Mišljenja smo da leflunomid valja razmatrati kao lijek prvog izbora u određenim skupinama bolesnika, premda je i kombinacija s metotreksatom izrazito djelotvorna.

Slika. Uspješnost liječenja leflunomidom u bolesnika s reumatoidnim artritisom
 Figure. Leflunomide treatment efficacy in patients with rheumatoid arthritis



Valja voditi računa da je primjena samo jednog lijeka izrazito važna za psihološko stanje kroničnog bolesnika kao što je i reduciranje kortikosteroidne terapije važno za dugoročnu prognozu reumatskih bolesnika.

Literatura

1. Hitchon CA, el-Gabalawy HS. The histopathology of early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21: S28-36.
2. Davis JP, Cain GA, Pitts WJ, Magolda RL, Copeland RA. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry* 1996;35:1270-3.
3. Urushibara M, Takayanagi H, Koga T, Kim S,

Isobe M, Morishita Y, Nakagawa T, Loeffler M, Kodama T, Kurosawa H, Taniguchi T. The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheum* 2004;50:794-804.

4. Grisar J, Aringer M, Koller MD, Stummvoll GH, Eselbock D, Zwolfer B, Steiner CW, Zierhut B, Wagner L, Pietschmann P, Smolen JS. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1632-7.

5. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:739-55.

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

ETANERCEPT (ENBREL®) - NAŠA ISKUSTVA ETANERCEPT (ENBREL®) - OUR EXPERIENCES

Jadranka Morović-Vergles¹ ♦ Dušanka Martinović-Kaliterna²

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska upalna bolest koja je tri puta češća u žena. U patogenezi RA i perpetuiranju upale važnu ulogu imaju brojni citokini i imune stanice. Ova spoznaja uspješno je upotrebljena za

razvoj i upotrebu novih i značajno učinkovitijih načina liječenja, primjerice, anticitokinskih pripravaka. Cilj liječenja bolesnika s RA je postizanje remisije. U radu smo prikazali petero bolesnika s RA uspješno liječenih etanerceptom.

Ključne riječi

etanercept, reumatoidni artritis, DAS 28

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic disease. Female patients outnumber males in a ratio of 3:1. Cytokines and immune cells networks have been identified as important mediators in the pathogenesis and perpetuation of inflammation in RA. This informa-

tion has been successfully used into the development of new and significantly more effective treatments, for example anticytokines agents. The goal in managing RA is to achieve remission. We report five patients with RA successfully treated with etanercept.

Key words

etanercept, rheumatoid arthritis, disease activity score 28 (DAS28)

Reumatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska upalna bolest koja je 2 do 3 puta češća u žena. Obilježje RA jest perzistirajući sinovitis koji uglavnom simetrično zahvaća periferne zglobove. Prema rezultatima epidemioloških studija poznato je da RA vodi oštećenju zglobova unutar 2 godine, uzrokuje izrazita funkcijska ograničenja i skraćuje život 5 do 7 godina zbog prerane ateroskleroze. U patogenezi RA i perpetuiranju upale važnu ulogu imaju brojni citokini i imune stanice (1,2). Ova spoznaja uspješno je upotrebljena za razvoj i upotrebu novih i značajno učinkovitijih načina liječenja, primjerice, anticitokinskih pripravaka (3).

Cilj liječenja bolesnika od reumatoidnog artritisa (RA) jest postići remisiju. Aktivnost bolesti označavamo s indeksom aktivnosti - DAS 28. Remisija je definirana ako je DAS 28 <2,6. Mala aktivnosti RA je kad je DAS 28 između 2,6-3,2, a osrednja kad je DAS 28 3,2-5,1. Jaka aktivnost RA je kad je DAS 28 veći od 5,1. (4,5).

Etanercept je prvi lijek, do sada jedini na listi HZ-ZO-a u Hrvatskoj, odobren za liječenje juvenilnog idio-

patskog artritisa (JIA) u djece od 2004. godine. Etanercept je jedan od tri danas prisutna anti-TNF lijeka koja primjenjujemo u liječenju RA i SpA od 2006. godine u nas. Sva tri lijeka inhibiraju aktivnost TNF-alfa, ključnog proupalnog citokina. Infliksimab se mora istodobno primjenjivati s metotrexatom (MTX) koji inhibira stvaranje protutijela protiv infliksimaba - kimeričnog (mišje-ljudskog) monoklonskog protutijela. Adalimumab i etanercept se ne moraju upotrebljavati u kombinaciji s MTX no njihova djelotvornost u poboljšavanju funkcije i sprečavanju oštećenja zgloba je značajno bolja kada se primjenjuju zajedno s MTX (3,6).

Etanercept je 1998. godine odobren od FDA/EMEA za RA, JIA, psorijatični artritis (PsA), ankilozantni spondilitis (AS) i psorijazu (Ps). Dakle, u svijetu se više od 8 godina primjenjuje u liječenju bolesnika s RA i seronegativnim spondiloartritisima (6,7). Etanercept je rekombinantni solubilni TNF receptor (p75). To je humani fuzijski protein sastavljen od izvanstaničnog, ligand-vežućeg dijela visokog afiniteta tipa 2 TNF

Tablica. Prikaz DAS 28 i HAQ tijekom šestomjesečnog liječenja etanerceptom bolesnika s RA
Table. DAS 28 and HAQ during six-month treatment of RA patients with etanercept

Bolesnik	Dob	Spol	Liječenje Prije	Sada	DAS28			HAQ		
					0 tj.	12 tj.	24 tj.	0 tj.	12 tj.	24 tj.
D.J.	25	M	MTX, GK, LFL	MTX	5,30	3,80	2,60	1,7	1,1	<1
A.M.	60	M	MTX, GK, LFL, 3. infliksimab	MTX	6,40	3,50	<2,6	2,0	1,0	<1
J.P.	31	Ž	MTX, GK, LFL, 3. infliksimab	MTX	7,10	4,10	2,60	1,9	0,9	<1
Z.P.	58	Ž	sulfasalazin, resočin, MTX 20 mg/tj., GK	MTX	5,40	4,11	3,19	2,0	1,5	1,0
M.J.	70	Ž	solu zlata, sulfasalazin, resočin, MTX 10 mg/tj. + GK >25 mg	GK	7,34	4,48		2,5	1,0	
N.G.	59	Ž	sulfasalazin, solu zlata, antimalarik, MTX 15 mg/tj. + GK >20 mg	GK	6,02			2,0		

receptora (p75) koji je vezan na Fc dio ljudskog IgG1. Ovaj fuzijski protein veže i TNF-alfa i TNF-beta (limfotoksin). Etanercept ne aktivira komplement, ne izaziva lizu ni kaspaza ovisnu apoptozu stanice. Poluživot mu je 3-5 dana, a klinički učinak nakon 1-2 tjedna primjene. Daje se subkutano (25mg) dva puta tjedno ili jedan puta tjedno 50 mg, kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX. Najuobičajenija nuspojava u odraslih je blaga reakcija na mjestu primjene lijeka. Među ostale moguće nuspojave ubrajaju se: infekcije (i tuberkuloza), urtikarija, proljev, vrućica i drugi (6).

U radu smo prikazali naša prva iskustva s etanerceptom. U petoro bolesnika s RA (tablica) i jednog bolesnika s PsA, sukladno smjernicama za primjenu anti-TNF-alfa lijekova propisanih od HZZO-a a po preporuci Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a primjenili smo etanercept u dozi od 25 mg subkutano 2x tjedno. U dvoje od petoro bolesnika s RA (bolesnici A.M. i J.P.) etanercept je uveden nakon prekida terapije infliksimabom (po primitku 3. doze) zbog alergijske reakcije odnosno subfebrilnosti nejasnog uzroka. U troje od četvero bolesnika koji su liječeni primjenom etanercepta

ta dulje od 6 mjeseci, nakon 24 tjedna postignuta je remisija bolesti (DAS 28 <2,6), a u jedne bolesnice DAS 28 je 3,19 - mala aktivnosti RA uz značajno poboljšanje funkcijskog statusa iskazanog HAQ-om u svih četvero bolesnika. Svi su bolesnici uz etanercept primali i MTX. U jedne bolesnice primjena etanercepta je u četvrtom mjesecu. Nakon tri mjeseca liječenja samo etanerceptom došlo je do poboljšanja. DAS 28 nakon 12 tjedana liječenja iznosio je 4,48 u odnosu na aktivnost bolesti prije uvođenja etanercepta (DAS 28 7,34). Došlo je i do poboljšanja funkcijskog statusa (HAQ).

Dva mjeseca nakon uspješnog liječenja etanerceptom bolesnika s PsA i šećernom bolesti, lijek je tijekom 4 tjedna izostavljen zbog infekcije mokraćnog sustava koja je liječena antibioticima. Mjesec dana po ponovnom uvođenju etanercepta bolesnik je hospitaliziran zbog vrućice. Iz krvi je izoliran *Staphylococcus aureus*, primijenjeni su antibiotici prema nalazu antibiograma a etanercept izostavljen uz postupno pogoršanje osnovne bolesti - PsA. Razmatramo ponovno započinjanje terapije etanerceptom jer su u bolesnika kotraindicirani NSAR, MTX i Sulfasalazin.

Literatura

- Harris ED. Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-89.
- Morović-Vergles J. Patofiziologija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:15-7.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. i sur. Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62Suppl:ii2-ii9.
- van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL. i sur. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
- van Riel PLCM. DAS-Score.NL.2004. Available at: <http://www.reuma-nijmegen.nl/www.das-score.nl>. Accessed January 13, 2006.
- Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC. i sur. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33:854-61.
- Davis JC Jr., van der Heijde D, Braun J. i sur. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-3236.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

ULOGA LIMFOCITA B U PATOGENEZI REUMATOIDNOG ARTRITISA THE ROLE OF B-LYMPHOCYTES IN PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Srđan Novak

Patogeneza reumatoidnog artritisa (RA) predmet je znanstvenih rasprava dugi niz godina. Otkriće reuma faktora (RF) mnoge je navelo da RA shvate kao bolest humoralnog imuniteta, a prisutnost protutijela i stvaranje imunokompleksa (IK) povezivalo se s razvojem upalnih oštećenja. Vremenom se pokazalo da nemaju svi bolesnici s RA cirkulirajući RF te da količina IK i protutijela nije uvijek u korelaciji s upalnim oštećenjem. Ta saznanja dovela su do teorije po kojoj su T-stanice ključne za patogenezu RA (1). Međutim, nova istraživanja ponovno upućuju na važnost stanica B kao ključnih u patogenezi RA. Tome pridnosi i otkriće protutijela na cikličke citrulinirane proteine koji su najspecifičniji serološki biljezi RA a povezuju se s oštećenjem zgloba. Polimorfizam receptora FC- γ koji vežu IK i koreliraju s razinom TNF α a danas se smatra genetičkim faktorom rizika za RA što također naglašava ulogu IK u patogenezi RA (2).

Osim produkcije imunoglobulina i protutijela, B-limfociti imaju i druge uloge koje su ključne u patogenezi RA. Prisutnost imunoglobulina na njihovoj površini čini ih vrlo potentnim stanicama koje prezentiraju antigen i dovode do aktivacije T-limfocita u sinoviji. Autoreaktivni B-limfociti koji produciraju RF imaju posebnu sposobnost vezanja na bilo koji antigen i time potencijalno mogu zaobilaziti mehanizme tolerancije. S druge strane i IK potiču makrofage na izlučivanje pro-upalnih citokina koji iznova potiču upalu i oštećenje zgloba. B-limfociti luče citokine kao što su TNF, IL-6 i limfotoksin β . Njihovo izlučivanje nije potaknuto samo vezanjem antigena na receptor B-limfocita, već i vezanjem kostimulirajućeg liganda (aktiviranih T limfocita, makrofaga i dendritičkih stanica) na kostimulirajući receptor B-limfocita te izlaganjem B-limfocita citokini- ma proizvedenih od ostalih imunoloških stanica (3-6).

Limfotoksin β kojeg luče B-limfociti može neposredno utjecati na razvoj upalnog procesa, potičući stvaranje novih limfoidnih struktura u sinoviji. Organiziranje ovih stanica u limfoidne strukture podržava kontinuirano stvaranje autoimune reakcije, upalu zgloba i oštećenje kosti (7).

CD20 je površinski antigen B-stanica prisutan u različitim stadijima njihova razvoja i predstavlja moguću cilj za liječenje monoklonskim protutijelima. Uloga CD20 nije u potpunosti objašnjena ali se čini da je uključen u regulaciju rasta i diferencijaciju stanica B, vjerojatno djelujući kao kalcijev kanal (Tedder i Engel, 1994.). S obzirom na to da se CD20 molekula na površini stanice pojavljuje samo u određenim razvojnim oblicima B-limfocita a nije izražena na matičnim stanicama, pro-B limfocitima i plazma stanicama, deplecija B-stanica putem CD20 neće dovesti do trajnog gubitka B-stanica niti će utjecati na imunski odgovor usmjeren na patogene organizme. Time molekula CD20 postaje savršeni ciljni antigen za liječenje monoklonskim protutijelima (8,9).

Rituksimab (RTX) je kimeričko protutijelo koje se sastoji od postojanog dijela ljudskog IgG1 kapa i promjenjivog dijela mišjeg protu-CD20 protutijela. On selektivno uklanja CD20-pozitivne B-limfocite posredstvom triju mehanizama: komplementom posredovanom razgradnjom limfocita B, stanično-posredovanom citotoksičnošću i apoptozom (10). RTX se u liječenju RA primjenjuje u ciklusima koji se sastoje od dvije infuzije (1000 mg RTX 1. i 15. dana liječenja uz prethodnu primjenu metilprednizolona). Nakon prvog ciklusa, RTX izaziva brzo, gotovo potpuno, i održano uklanjanje perifernih CD20-pozitivnih limfocita B. Prvi znaci oporavka stanica B u pravilu se uočavaju 6 mjeseci nakon primjene.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RITUKSIMAB (MABTHERA®) - NOVI PRISTUP U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

RITUXIMAB (MABTHERA®) - NEW APPROACH IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Branimir Anić

Studija Edwardsa i sur. objavljena 2001. prvi je puta prikazala rezultate primjene RTX u bolesnika s RA. Rezultati primjene RTX na 5 bolesnika s refrakternim RA (studija naknadno proširena na 22 bolesnika) (12,13) pokazala je veću stopu kliničkog poboljšanja u bolesnika liječenih RTX-om u odnosu na očekivane rezultate (bolji odgovori ACR20, ACR50 i ACR 70). Istodobna primjena glukokortikoida i ciklofosfamida pobudila je sumnju u djelotvornost RTX koja je otklonjena u kasnijim randomiziranim kliničkim studijama (RCT). Rezultati studija koje su slijedile - monoterapijska primjena RTX ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX) - potvrdili su kliničku djelotvornost uz zadovoljavajući sigurnosni profil u bolesnika s refraktornim oblicima RA (14-17).

Rezultati prvog RCT objavljeni su 2004. (10).¹⁰ Studija je uključila 161 bolesnika s aktivnim RA usprkos primjeni standardne terapije MTX. RTX je primijenjen u 2 infuzije od 1000 mg u razmaku od 14 dana, a učinak liječenja je procijenjen nakon 24 i 48 tjedana. Sve skupine liječene rituksimabom pokazale su značajno bolje kliničke odgovore izražene kao postotak bolesnika koji su postigli odgovore ACR 50 i ACR20. Ova jednogodišnja studija nije dokazala razliku u pojavi infekcija između skupine liječene metotreksatom i one liječene rituksimabom.

DANCER studija objavljena 2006. godine predstavlja rezultate faze IIb ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene RTX (11).¹¹ Studija je uključila 465 bolesnika s aktivnim RA usprkos standardnoj terapiji uključujući biološke lijekove. Bolesnici su podijeljeni u skupine, a u svim su skupinama primali MTX u dozi od 10 do 25 mg tjedno. Bolesnici u skupinama koje su primile RTX postigli su statistički značajno veću stopu odgovora ACR20 (55% i 54%), u odnosu na placebo (28%). Isti je rezultat dobiven i s odgovorom ACR50 (33% i 34%, u odnosu na 13%) i odgovorom ACR70 (13% i 20% u odnosu na 5%). Svi promatrani indeksi aktivnosti bolesti, odnosno djelotvornosti lije-

čenja (DAS28, EULAR-ov odgovor), slijedili su prikazani obrazac rezultata. Funkcionalni indeksi FACIT-F, HAQ i DI također su pokazali povoljne učinke RTX u bolesnika s RA. Studija DANCER pokazala je da primjena glukokortikoida značajno smanjuje učestalost i intenzitet infuzijskih reakcija.

Djelotvornost RTX u bolesnika s RA prethodno liječenih blokatorima TNF- α dokazana je studijom faze III - REFLEX. Ovaj dvogodišnji RCT je uključio 517 bolesnika s aktivnim RA usprkos primjeni najmanje 1 blokatora TNF- α (8). Svi su bolesnici trajno uzimali MTX (10-25 mg tjedno). Odgovor ACR20 je nakon 24 tjedna postignut u skupini koja je primila RTX u značajno većoj mjeri u odnosu na skupinu koja je primila placebo (51% vs. 18%; $p < 0,0001$). Jednaki su rezultati dobiveni s odgovorima ACR50 (27% vs. 5%) i ACR70 (12% vs. 1%), EULAR-ovim umjerenim do dobrim odgovorom (65 vs. 22%). RTX je pokazao dobar učinak na pojedinačne laboratorijske pokazatelje aktivnosti bolesti kao što su brzina sedimentacije eritrocita i koncentracija CRP-a. U studiji REFLEX pokazale su se indicije koje upućuju na usporenje radiološke progresije bolesti uz primjenu RTX. Promatrani funkcionalni parametri i pokazatelji kvalitete života bolesnika također su pokazali značajno poboljšanje u bolesnika koji su primali RTX. Najčešće nuspojave bile su infuzijske reakcije, a zabilježena je nešto veća stopa infekcija u skupini liječenoj rituksimabom.

Na temelju podataka iz RCT (8,10,1), jasno je da primjena RTX u bolesnika s RA pokazuje izvrsnu djelotvornost. RTX je pokazao učinak u teškim oblicima RA u kojih je izostao učinak klasičnih DMARD i/ili bioloških lijekova. Učinak RTX na bolesnike s RA dokazan je nizom složenih općeprihvaćenih pokazatelja aktivnosti bolesti (odgovori ACR i EULAR-ov). Učinci RTX postignuti su uz nisku stopu nuspojava što govori o prihvatljivom sigurnosnom profilu.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, B-limfociti, rituksimab

Literatura

1. Harris ED, Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-1289.
2. Morgan AW, Griffiths B, Ponchel F, Monague BM, Ali M, Gardner PP. i sur. Fcγ receptor type IIIA is associated with rheumatoid arthritis in two distinct ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2000;43:2328-2334.
3. Benoist C, Mathias D. A revival of the B cell paradigm for rheumatoid arthritis pathogenesis? *Arthritis Res* 2000;22:90-94.
4. Edwards JC, Cambridge G. Prospects for B-cell-targeted therapy in autoimmune disease. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:151-156.
5. Kim H-J, Berek C. B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:126-131.
6. Panayi GS. B-cells: a fundamental role in pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2005;44(Suppl 2):ii3-ii7.
7. Braun A, Takemura S, Vallejo AN, Goronzy JJ, Weyand CM. Lymphotoxin β-mediated stimulation of synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2140-2150.
8. Cohen SB, Emery P, Greenwald M, Dougados MR, Furie R, Genovese M. i sur. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806.
9. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R. i sur. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-44510.
10. Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR. i sur. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-2581.
11. Emery P, Fleischman R, Filipowicz-Sosnowska A. i sur. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment - results of a phase II b randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
12. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205-211.
13. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002;61:883-888.
14. Kramm H, Hansen KE, Gowing E, Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheum* 2004;10:2832.
15. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O. i sur. Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* published Online First 18th Nov 2004. doi:10.1136/ard.2004.029694.
16. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR. i sur. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF-α therapies. *Arthritis Rheum* 2005;52:1830.
17. Keystone EC, Burmester GR, Furie R. i sur. Improved quality of life with rituximab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who experienced inadequate response to one or more anti-TNF-α therapies. *Arthritis Rheum* 2005;52:287.

Ambulanta za liječenje boli ♦ Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

VRIJEME JE ZA OPIOIDE IT IS TIME FOR OPIOIDS

Mira Fingler

Opioidi su danas kamen temeljac u liječenju maligne boli. Sve češće se susrećemo s upotrebom opioida u liječenju jake kronične nemaligne boli, iako su u kliničkoj praksi još prisutne brojne predrasude prema takvom načinu liječenja. Glavni razlog straha leži u strahu od ovisnosti koja bi se mogla razviti tijekom višemjesečne upotrebe opioida.

Unatoč velikom broju studija, medicinski izvori ne iznose pouzdanu brojku koja bi pokazivala učestalost razvoja ovisnosti pri liječenju kronične boli. S druge strane, sigurno je da veći proadiktivni potencijal imaju lijekovi s brzim početkom djelovanja te se zbog toga u liječenju kronične boli preporučuju sporooslobađajući opiodi (1).

Tome u prilog idu i smjernice za liječenje kronične boli (Pain Society, 2004.) koje podržavaju upotrebu opioida sporog i dugog djelovanja, pravilno doziranje (ne po potrebi!) i trajni monitoring.

Koji je opioid najbolji? Sve krovne organizacije poput WHO, IASP, EAPC, EFIC slažu se da je najbolji onaj opioid koji najbrže, najučinkovitije i s najmanje nuspojave oslobađa bolesnika od boli. Ipak, idealni opioid trebao bi ispuniti farmakološke kriterije (potentnost

bez krovnog učinka, inaktivni metaboliti, lipofilnost, neovisnost o bubrežnoj funkciji, mala molekula, visoka bioraspoloživost, slabo vezanje na proteine plazme) te kriterije s aspekta bolesnika (jednostavna primjena, brzi nastup djelovanja, dugo djelovanje, učinkovito i sigurno djelovanje, jednostavnost titracije).

Ono što treba zaključiti je da je za pravilnu upotrebu opioida u liječenju kronične nemaligne boli potrebno pomiriti obje skupine kriterija, kao i da se treba odvažnije odlučiti na propisivanje opioida u toj indikaciji. U konačnici, zapitajmo se je li isplativo iscrpljivati bolesnika upornim prepisivanjem neadekvatnog analgetika bez pravog odgovora?!

U Hrvatskoj su na tržištu opiodi, kako slabi, tako i jaki, sve prisutniji. Primjer su opioidni analgetici farmaceutske tvrtke Grünenthal koji su indicirani i za liječenje kronične nemaligne boli: Zaldiar® (paracetamol 325 mg/ tramadol 37,5 mg), Tramal® (tramadol) i Trans-tec® (buprenorfinski flaster).

Literatura

1. Ballantyne, La Forge. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007;129(3):332-342

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
A. Mihanovića 3 ♦ 10000 Zagreb

NOVI HIJALURONAN (SUPLASYN®) U HRVATSKOJ NEW HYALURONAN (SUPLASYN®) IN CROATIA

Zoja Gnjiđić

Osteoartritis (OA) je najčešća kronična progresivna bolest zglobova čija prevalencija iznosi 10% do 15%, a preko 30% starijih od 65god života imaju radiološki vidljive OA promjene, od čega je 1/3 asimptomatska. Prema WHO - OA je četvrta bolest uzrokom nesposobnosti u žena, a osma u muškaraca. Postoji niz mogućnosti nefarmakološkog, farmakološkog, intraartikularnog i kirurškog liječenja osteoartritisa.

Viskosuplementacija je metoda intraartikularne injekcije derivata hyaluronana ili hylana (HA) - inače komponenti zglobne hrskavice i sinovijalne tekućine koje joj daju viskoelastičnost, koja se koristi u terapiji blagih do umjerenih oblika OA. Metoda je u kliničkoj uporabi u Japanu i Italiji od 1987., Kanadi 1992., Europi 1995. a u SAD od 1997. godine. Prvi preparati bili su životinjskog podrijetla (perad), a novija generacija (Suplasyn), nastala je biotehnološkim postupcima fermentacije iz bakterija (soj *Streptococcus*) te je proizveden tzv. ne-animalni hijaluronan, koji je identičan onom humanom.

Suplasyn je visoko pročišćena, sterilna, natrijeva sol hijaluronske kiseline, koja sadrži 2500-3500 saharidne jedinice, molekularne težine 00-1000 kDa. Daje se u tjednoj dozi od 2ml intraartikularno u aficirani zglob, kroz 3 tjedna.

Suplasyn je ne-antigena, nepirogena tvar koja ne izaziva upalnu reakciju na strano tijelo. Viskoelastične mogućnosti Suplasyna slične su onima normalne sinovijalne tekućine, a primjena Suplasyna u intraartikularni prostor dovodi do normalizacije funkcije zgloba i reoloških sposobnosti. Mehanizam djelovanja uključuje uspostavu fiziološkog stanja u OA zglobu ("apsorpciju šoka" i lubrikaciju), protuupalno djelovanje, anabolički učinak, lokalnu anesteziju i hondroproduktivnu ulogu.

Intraartikularna primjena HA indicirana je u bolesnika s OA koji nisu odgovorili na ne-farmakološko liječenje, terapiju analgeticima i/ili nesteroidnim antireumaticima ili postoji kontraindikacija za navedene terapije.

Kliničke studije potvrđuju jednaku učinkovitost viskosuplementacije HA (Suplasyn) kao i sistemske primjene NSAR s izuzetno rijetkim lokalnim neželjenim učincima (blaga bol, osjećaj topline ili otekline), pretežito zbog

načina aplikacije, ali bez sistemskih neželjenih učinaka.

Proizvodi HA (Suplasyn) imaju dužu učinkovitost od i.a. injekcija glukokortikoida, ali je početak djelovanja nešto sporiji.

Viskosuplementacija s HA, prema literaturom pregledu u 76 članaka, praćena je učinkovitosti nakon 18 mjeseci iza zadnje injekcije HA. U 40 ispitivanja uspoređivala se učinkovitost s artrocentezom, u 10 spram i.a. primjene kortikosteroida, u 6 usporedba s NSAR, u 15 različitih preparata HA međusobno, u 3 usporedba s vježbama i 3 spram artroskopije. Primjena HA je učinkovita jer: 1. oslobađa bolesnika bola u vremenu od 5-13 tjedana nakon zadnje injekcije u 28-54% ispitanika; 2. poboljšava funkciju zgloba u 9-32%; 3. poboljšava zadovoljstvo bolesnika na terapiju HA spram placeba; 4. dokazana je značajno smanjena potreba za uzimanjem drugih lijekova za bol u OA; 5. smanjena je potreba za artroplastikom zgloba; 6. učinkovitost HA usporediva je s primjenom nesteroidnih antireumatika ili primjenom glukokortikoida ali bez neželjenih sistemskih nuspojava; 7. neželjeni učinci HA su rijetki i blagi i obično spontano prolaze, opisuje se lokalna reakcija (bol, crvenilo, otekline) koja se javlja u 1%-2% slučajeva aplikacija i spontano prolazi za par dana; 8. postoji različit terapijski učinak na primjenu različitih HA preparata, dokazano je da preparati s višom molekularnom težinom imaju veću učinkovitost (Suplasyn); 9. ekonomski aspekti takvog liječenja spram konvencionalne terapije ukazuju na smanjenje ukupnih troškova liječenja OA pravilnom primjenom viskosuplementacije.

Viskosuplementacija Suplasynom je učinkovita metoda liječenja svih oblika osteoartritisa, uključena u sve postupnike liječenja OA.

Učinkovitost Suplasyn intraartikularnih tjednih injekcija u kliničkim ispitivanjima ukazuje na smanjenje bola, poboljšanje funkcije 6 mjeseci i duže, iza aplikacija, uz sigurnu primjenu (zbog fermentacijskog podrijetla ne sadrži bjelančevine peradi na koje pacijent može razviti alergiju, a nema niti opasnosti od prijenosa ptičje gripe).

Ključne riječi

suplasyn, viskosuplementacija, osteoartritis

Literatura

1. Bellamy NJ, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007;Issue 3.
2. Petrella RJ. Hyaluronan Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *AmJ phys Med & Rehab* 2005; 84(4):278-283.
3. Patrella RJ, DiSilvestro. Effects of hyaluronan sodium on pain and physician functions in osteoarthritis of the knee. *Arch Intern Med* 2002;162:292-298.
4. Arnold W. et al. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(4)(Suppl):S2-S19
5. Grace H, LaValley M, McAlinod T, Felson D. Intra-articular Hyaluronic Acid in treatment of the knee osteoarthritis. *JAMA* 2003;290:3115-3121.

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

RACIONALNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI U SERONEGATIVNIM SPONDILOARTRITISIMA

RATIONAL PHARMACOTHERAPEUTIC PAIN TREATMENT IN SERONEGATIVE SPONDYLOARTHROPATHIES

Jadranka Morović-Vergles¹ ♦ Simeon Grazio²

Sažetak

Cilj liječenja seronegativnih spondiloartritisa je suzbijanje boli i upale, postizanje i održavanje optimalne pokretljivosti kralježnice i zglobova, održavanje funkcije i sprječavanje razvoja kontraktura i deformacija. Nesteroidni antireumatici osnova su medikamentne terapije.

Brojni nesteroidni antireumatici su djelotvorni u smanjenju boli i upale. Uz nesteroidne antireumatike, u liječenju boli najčešće se koriste čisti analgetici i slabi opiodi. U radu je razmotrena racionalna uporaba tih lijekova u bolesnika sa seronegativnim spondiloartritisima.

Ključne riječi

seronegativni spondiloartritis, bol, nesteroidni antireumatici, analgetici, slabi opiodi

Summary

The aims of management in seronegative spondyloarthritides are to control pain and inflammation, maintain optimal mobility of spine and peripheral joints, restoration and preservation of functional ability, prevent contractures and deformities. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the basis of drug treatment. Numerous

non-steroidal anti-inflammatory drugs have been shown to reduce pain and inflammation. Apart from non-steroidal anti-inflammatory drugs, in order to control the pain pure analgesics and weak opioids are the most often used drugs. In this paper is discussed use of these drugs in patients with seronegative spondyloarthritides.

Key words

seronegative spondyloarthritides, pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, weak opioids

Seronegativni spondiloartritis (SpA) skupina su upalnih reumatskih bolesti nepoznata uzroka koji su klinički obilježeni pojavom perifernog artritisa, zahvaćanjem sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, tetivnih hvatišta te promjenama na koži, očima, srčanim zasliscima, aorti i dr. U skupinu SpA ubrajamo: ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivne artritise (ReA), enteropatski artritis i nediferencirani spondiloartritis. Cilj liječenja SpA je suzbijanje boli i upale, postizanje i održavanje optimalne pokretljivosti kralježnice i zglobova, održavanje funkcije i sprječavanje razvoja kontraktura i deformacija. Donedavno je postojala mala vjerojatnost u sprječavanju progresije bolesti (prvenstveno, ankilozantnog spondilitisa), ali iskustva posljednjih godina s primjenom anti-TNF alfa lijekova upućuju da bi i to moglo biti ostvarivo,

iako visoka cijena tih lijekova ograničava njihovu široku primjenu.

U liječenju SpA od neprocjenjive važnosti jest edukacija bolesnika o vlastitoj bolesti uz važnost svakodnevne tjelesne aktivnosti u održavanju posture te gibljivosti kralježnice, prsnog koša i zglobova, fizikalna terapija, redovita primjena lijekova, dok je kirurško liječenje (npr. ugradnja endoproteze, ispravljanje deformiteta) indicirano u najtežih bolesnika s teškim strukturalnim promjenama.

Nesteroidni antireumatici (NSAR) osnova su medikamentne terapije SpA. Brojni NSAR djelotvorni su u smanjenju boli i upale u SpA. Dokazano je da svi NSAR, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) tzv. koksibe, smanjuju osjet boli, djeluju protuupalno i snižuju povišenu tjelesnu temperaturu. NSAR su velika heterogena skupina lijekova. Često ni-

su kemijski srodni (iako su većina njih organske kiseline) ali su sličnog učinka i nuspojava. NSAR suzbijaju bol inhibicijom biosinteze nekih prostaglandina (PGE₁, PGE₂). Prostaglandini su medijatori upale i boli (u upali je osjetljivost receptora za bol izrazito pojačana). Direktnom inhibicijom enzima COX, NSAR posredno inhibiraju i sintezu PG, a ovisno o primjenjenoj dozi djeluju analgetski i protuupalno (1).

Indometacin (peroralni oblik 25 do 50 mg tri do četiri puta dnevno ili 75 mg dva puta dnevno) je vjerojatno učinkovitiji od drugih NSAR u SpA. Ako jedan NSAR nije učinkovit ili ga bolesnik ne podnosi treba pokušati s drugim NSAR (npr. ibuprofen, piroksikam, ketoprofen ili neki drugi). U smjernicama za primjenu anti-TNF alfa lijekova usvojenih od HZZO-a, a po preporuci Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a, navedeno je da u liječenju AS (uz ispunjavanje ostalih kriterija aktivne bolesti) indicirana primjena anti-TNF lijeka ako je izostao učinak (ili su kontraindicirani) najmanje dva NSAR (od kojih jedan mora biti indometacin) primjenjena u punoj dnevnoj dozi tijekom tri mjeseca (2). Slično je i za PsA uz dodatak da treba izostati učinak ili kontraindikacija najmanje tri temeljna lijeka primijenjena u maksimalnoj dozi tijekom 4 mjeseca od kojih jedan mora biti sulfasalazin i/ili dva pokušaja lokalne infiltracije glukokortikoida (2).

Pri primjeni NSAR valja istaći i važnost mogućih gastrointestinalnih (GI) nuspojava. Najvažniji čimbenik rizika od pojave GI oštećenja je podatak o ranijem peptičnom vrijeđu (ulkusu) i njegovim komplikacijama. Bolesnici koji kronično uzimaju NSAR, a prethodno su imali ulkus, imaju 2-4 puta veći rizik od GI oštećenja nego bolesnici bez prethodnih ulkusa. Daljnji čimbenik rizika od GI nuspojava je starija dob. Rizik od GI nuspojava NSAR povećava se u starijih od 65 godina linearno, u prosjeku za oko 4% na godinu. Među drugim čimbenicima rizika su istodobna primjena glukokortikoida ili antikoagulansa te pridružene bolesti. Koksibi su u smanjenju boli te kronične i akutne upale istovjetni učinku neselektivnih NSAR, a učestalost nastanka GI nuspojava značajno je manja od GI nuspojava u bolesnika na selektivnim NSAR. Međutim neželjeni kardiovaskularni učinci (a prevladava mišljenje da je to značajka svih koksiba) smanjili su njihovu prednost u odnosu na tradicionalne NSAR.

Rizik od nastanka GI oštećenja najveći je tijekom prvih 30 dana primjene neselektivnih NSAR (3), ali je rizik od značajnih GI oštećenja uzrokovanih kroničnom primjenom NSAR kumulativan i linearan (3,4). Rizik od nastanka ulkusa (a i drugih GI oštećenja) raste usporedno s dozom i duljinom primjene NSAR, neovisno o vrsti lijeka odnosno skupini kojoj pojedini NSAR pripada. Stoga istodobna primjena dvaju ili više NSAR nije indicirana jer ima značajno veću mogućnost nastanka oz-

biljnih nuspojava (jer u pravilu povećava njihovu ukupnu dozu), a nema aditivni analgetski učinak.

U slučajevima kada postoje kontraindikacije i nepodnošljivost NSAR u liječenju boli bolesnika s SpA najčešće se rabe čisti analgetici (paracetamol) i slabi opiodi. Ti se lijekovi, također, mogu koristiti udruženo s NSAR, jer su im mehanizmi djelovanja a i moguće nuspojave različite od onih NSAR.

Iako nema bolest-specifičnih studija s analgeticima u SpA, poznavanje njihovih obilježja daje nam za pravo da ih se koristi u liječenju tih bolesti, što se u praksi često čini. Tako, između 10 ključnih preporuka ASAS/EULAR-a za liječenje AS-a jedna od njih je da se analgetici, kao što su paracetamol i opiodi, mogu upotrijebiti u kontroli boli pacijenata u kojih nije dostatna ili je kontraindicirana uporaba NSAR ili ih pacijenti ne podnose (5).

Paracetamol je najčešće korišteni neopioidni analgetik, koji je indiciran u prvom stupnju jačine boli prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije, te kao moguća dodatna terapija u jačoj boli (6). Svoje je mjesto u liječenju boli našao primarno zbog sigurnosti, učinkovitosti, dostupnosti (izdaje se bez recepta) i cijeni. Paracetamol je u studijama pokazao pozitivan kratkoročan analgetski učinak u usporedbi s placebom, ali i s NSAR (7,8). Slabi je inhibitor PG u središnjem živčanom sustavu s dobrim antipiretskim i analgetskim svojstvima. Novija istraživanja govore o mogućem djelovanju paracetamola kroz β -endorfine (9).

Paracetamol je jedan od najsigurnijih analgetika, koji se već vrlo dugo koristi u kliničkoj praksi. Lijek je izbora za starije osobe, koje imaju druge pridružene bolesti i uzimaju druge lijekove. Ne uzrokuje gastričnu iritaciju, erozije sluznice GI trakta, ilkus ili krvarenje iz GI trakta (10,11). Najvažanija moguća, ali rijetka nuspojava je oštećenje funkcije jetre u slučajevima prekoračenja preporučene doze (do 4 g dnevno), a i kod manjih doza u slučaju gladovanja i zlouporabe alkohola (12). U preporučenim dozama nije nefrotoksičan (13).

Tramadol je slabi opiod, koji je indiciran za liječenje srednje jake boli. Najčešće je propisivani analgetik s centralnim djelovanjem u mišićnokoštanim bolestima. Učinak ostvaruje dvostrukim mehanizmom: vezanjem na opiodne receptore (30%) i inhibicijom pohrane serotonina (70%), pa se njegov učinak na nociceptivni sustav očituje na supraspinalnoj i spinalnoj razini. Novije studije ukazuju da tramadol može imati modulatornu ulogu u aktivnostima medijatora upalnog procesa u zglobovima (IL-6, supstancija P) (14). Analgetski učinak tramadola traje do 6 sati, a u retard obliku 12 sati. Različiti farmakološki pripravci tramadola omogućuje široku prilagodbu stanjima i uvjetima bolesnika, a da bi se postigla cjelodnevna učinkovita analgezija. Brojne su studije pokazale dobar analgetski učinak primjenom tramadola u mišićnokoštanim bolestima, a recentna meta-analiza

učinkovitosti i nuspojava je pokazala da su glede boli i funkcije opioidi superiorniji u odnosu na placebo u bolesnika s kroničnom nemalignom boli (15,16,17). Tramadol je učinkovit i u primjeni siguran za nemalignu bol starih osoba, s točke gledišta medicinskog učinka, podnošljivosti i farmakoekonomike (18). Primjena tramadola je povezana s uštedom uzimanja NSAR, čime se smanjuje rizik za nuspojave potonjih (19). U terapijskim dozama tramadol nema utjecaja na kardiorespiratornu funkciju niti oštećuje sluznice GI trakta.

Kako mu je vezanje za receptore izrazilo slabo u odnosu na klasične opioide, nuspojave, a poglavito one konstipacije, respiratorne depresije i sedacije kao i rizici od tolerancije, ovisnosti ili zlouporabe su vrlo mali (20). Najčešće su nuspojave one od strane središnjeg živčanog sustava i GI trakta. Učestalost i težina nuspojava ovise o dozi i o načinu primjene, a općenito, su

izraženije kod intravenske nego kod peroralne primjene. Sporija inicijalna titracija doze (povišenje doze za po 50 mg svaka 3 dana) može smanjiti rizik za nuspojave kao što su mučnina i vrtoglavica (21). Tramadol, kao i paracetamol spadaju u najprihvatljivije opcije farmakoterapije boli za pacijente sa zatajenjem bubrežne funkcije 1.-3. stupnja (22).

Farmakološko liječenje SpA je više određeno lokalizacijom, proširenosti i jačinom boli i upale, nego osobitostima pojedinog entiteta. Za uspješnu analgeziju u pacijenata sa SpA potrebno je kritički ocijeniti pozitivne i moguće negativne učinke pojedinog lijeka. U cilju suzbijanja boli pacijenata sa SpA na raspolaganju imamo široku paletu lijekova, gdje središnje mjesto zauzimaju NSAR, a za postizanje optimalnog rezultata u odabiru lijeka, doze i načina primjene moramo poštovati individualni princip.

Literatura

1. Brooks P, Emeray P, Evans JF. i sur. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999;38:779-88.
2. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju dopunske liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. *Narodne novine* br. 32 od 26.3.2007
3. Laine L, Harper S, Simon T. i sur. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a COX-2-specific inhibitor, to ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of osteoarthritis patients. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
4. Hawkey C, Laine L, Simon T. i sur. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
5. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-vargas R. i sur. ASA/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2006; 65:442-52.
6. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. *World health Organ Tech Rep Ser* 1990;804:1-73.
7. Shamoon M, Hochberg MC. The role of acetaminophen in the management of patients with osteoarthritis. *Am J Med* 2001;110(Suppl 3A):46S-9S.
8. Shamoon M, Hochberg MC. Treatment of osteoarthritis with acetaminophen: efficacy, safety, and comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheum Rep* 2000;2:454-8.
9. Sprott H, Shen H, Gay S, Aeschlimann A. Acetaminophen may act through beta endorphin *Ann Rheum Dis* 2005;64:1522.
10. Muller P, Simon B, Weise D, Dammann HG. Endoscopic studies on the gastric tolerance of paracetamol and acetylsalicylic acid: a placebo-controlled double-blind study in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1990;40:316-8.
11. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991;337:85-9.
12. Schioldt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban country hospital. *N Engl J Med* 1997;337:1112-7.
13. Prescott L. *Paracetamol: A critical bibliographic review*. London. Taylor & Francis, Ltd., 1996.
14. Bianchi M., Brogginini M, Balzarini P. i sur. Effects of tramadol on synovial fluid concentration of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmac* 2003;3:1901-8.
15. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000;27:772-8.
16. Dalgin PH. Use of tramadol in chronic pain. *Clin Geriatrics* 1995;3:1-6.
17. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174:1589-94.
18. Mullins CR, Wild TL. Pain management in a long term care facility: compliance with JCAHO standards. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2003;17:63-70.
19. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 1999;42:1370-7.

20. Mattia C, Coluzzi F. Tramadol. Focus on musculoskeletal and neuropathic pain. *Minerva Anestesiol* 2005;71:565-84.

21. Ruoff GE. Slowing initiation titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy*

1999;19:88-93.

22. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Donohue P, Higginson IJ. Symptom management in patients with established renal failure management without dialysis. *EDTNA ERCA J* 2006;32:93-8.

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

MELOSIKAM (MOVALIS®)

MELOXICAM (MOVALIS®)

Duřanka Martinović Kaliterna

Zadnjih godina terapija reumatskih bolesti se cilj-
no usmjerava na stanice upale kao i na posrednike u upa-
li. Degenerativna zbivanja lokomotornog sustava tako-
đer se promatraju kroz mogući poremećaj imunog sus-
tava zbog pridružene upale.

Vodeća tegoba našeg bolesnika je bol, te da bi
postigli zadovoljavajuću suradnju moramo u prvom re-
du smanjiti bol. S obzirom na paletu dostupnih lijeko-
va izgleda jednostavno, ali uvažavajući patogena zbiva-
nja na brojnim organima u reumatskim bolestima, kao
i mogući usporedni učinak ciljnih lijekova, neophodno
je individualno procijeniti rizik primjene pojedinih ne-
steroidnih antireumatika. Ne smije se zanemariti ni ri-
zik primjene nesteroidnih antireumatika u bolesnika s
drugim kroničnim bolestima.

Klasični nesteroidni protuupalni lijekovi najčešće
su povezani s nizom gastrointestinalnih događanja zbog
cjelokupne inhibicije prostaglandinske sinteze. Pored
toga što ograničavanju upalne putove sinovijalnih lezi-
ja, usporedno inhibiraju i stvaranje prostaglandina E2
u želučanoj mukozi, što je i glavni razlog gastrointesti-
nalnih nuspojava (1). Redukcija sinteze prostaglandina
je i u osnovi oštećenja bubrežne funkcije što se odra-
žava kroz smanjenje glomerulske filtracije s posljedič-
nom bubrežnom insuficijencijom. Povećan je i rizik kr-
varenja, budući da inhibicija ciklooksigenaze 1 interfe-
rira s agregacijom trombocita (2). Ciklooksigenaza 1 je
konstitutivni enzim za kojeg se drži da stvara citopro-
tektivne prostaglandine, dok se ciklooksigenaza 2 javlja
u crijevima kao inducibilni oblik koji potiče stvaranje
proupalnih prostaglandina. Klasični nesteroidni antireu-
matici inhibiraju ciklooksigenazu 1 i 2 (3).

Stvaranjem nove generacija selektivnih antireu-
matika koji većinom inhibiraju ciklooksigenazu 2 poku-
šalo se izbjeći neželjene nuspojave. Primjena pojedinih
selektivnih koksiba (rofekoksib) prouzročila je seriozna
tromboembolična događanja, stoga se nastavljaju studije
koje prate sigurnosni profil pojedinih koksiba (4).

Meloksikam je nesteroidni antireumatik koji šteti
aktivnost ciklooksigenaze 1 pri određenoj dozi. Klinič-
ke studije su pokazale značajno manju učestalost nus-

pojava probavnog trakta u odnosu na diklofenak i pi-
roksikam (5).

Dok se kod primjene pojedinih koksiba dokazala
veća učestalost srčanog infarkta, studije s meloksikamom
upućuju na prednost ovog lijeka u prevenciji akutnog koro-
narnog zbivanja kod bolesnika s nestabilnom anginom pek-
toris, što se tumači njegovim protuupalnim učinkom (6).
Također je u odnosu na ostale koksibe uočeno minimalno
interferiranje s funkcijom trombocita što pruža mogućnost
kombiniranja ovog lijeka s antikoagulansima (7).

Može se zaključiti da je meloksikam svojim učin-
kom prikladan za kombiniranje s lijekovima koji modi-
ficiraju reumatsku bolest, kao i s biološkim lijekovima,
te je sigurno lijek izbora u preosjetljivih bolesnika.

Literatura

1. Sigh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of
NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheu-
matol* 1999;26(Suppl):18-24.

2. Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M, Wang C,
Gagnier RP, Wood CC. Effects of meloxicam on pla-
telet function in healthy adults: a randomized, dou-
ble-blind, placebo - controlled trial. *J Clin Pharmacol*
2002;42:881-886.

3. Pairet M, van Ryn J, Schierok H, Mauz A,
Trummelitz G, Engelhardt G. Differential inhibition of
cyclooxygenases-1 and -2 by meloxicam and its 4'-iso-
mer. *Inflamm Res* 1998;47:270-6.

4. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Cox-2 in-
hibitors and cardiovascular risk: we defend our data and
suggest caution. *Cleve Clin J Med* 2001;68:963-4.

5. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C,
Baumelou E, Begaud B. et al. Gastrointestinal tolerabi-
lity of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthri-
tis patients. International MELISSA Study Group. Me-
loxibcam Large-scale International Study Safety Asses-
sment. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.

6. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, Del Rio F,
Berman SG, Lopez R, Gonzalez C. Efficacy assessment
of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibi-
tor, in acute coronary syndromes without ST-segment
elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002;106:191-5.

7. Knijff-Dutmer EA, Postma MJ, van der Palen J, Brouwers JR, van de Laar MA. Incremental cost-ef-

fectiveness of cyclooxygenase 2-selective versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a cohort of coumarin users: a pharmacoeconomic analysis linked to a case-control study. *Clin Ther* 2004;26:1160-7.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

**STRONCIJ RANELAT (OSSEOR®) - JEDINSTVENI DVOSTRUKI
MEHANIZAM DJELOVANJA - FIZIOLOŠKO LIJEČENJE KOSTI KAO ŽIVOG TKIVA**
**STRONTIUM RANELATE (OSSEOR®) - UNIQUE DOUBLE MECHANISM
- PHYSIOLOGIC BONE TREATMENT AS LIVE TISSUE**

Srđan Novak

Osteoporoza je bolest skeleta koja je obilježena smanjenom čvrstoćom kosti i povećanim rizikom od prijeloma kosti. Čvrstoća kosti ne ovisi samo o mineralnoj gustoći već i o drugim čimbenicima koji određuju kvalitetu kosti kao što su mikroarhitektura kosti, brzina koštane pregradnje, svojstva kolagena i mineralnog matriksa. Kost se konstantno pregrađuje i remodelira te je u zdravoj kosti količina novostvorene kosti jednaka resorbiranoj (1,2). Tijekom starenja ta ravnoteža je poremećena. Obzirom na globalno produljenje životnog vijeka danas je osteoporoza javno-zdravstveni problem svjetskih razmjera. Smatra se da će u bijeloj populaciji 50% žena i 20% muškaraca iznad 50 godina života u u svom daljnjem životnom vijeku imati frakturu radi osteoporoze (1,3).

Danas na raspolaganju imamo više lijekova za liječenje osteoporoze različitog mehanizma djelovanja i načina primjene (4). Bisfosfonati i selektivni modulator estrogenskih receptora - raloksifen su lijekovi koji djeluju antiresorptivno što znači da inhibiraju osteoklastičku aktivnost i usporuju pregradnju kosti. Osteoanabolički lijekovi stimuliraju koštanu pregradnju i stvaraju novu kost. Takav lijek je teriparatid, a primjenjuje su u osoba s multiplim frakturama.

Unatrag nekoliko godina na europskom tržištu pojavio se novi lijek za liječenje osteoporoze jedinstvenog dvostrukog djelovanja koji istovremeno povećava količinu novonastale kosti i usporava koštanu resorpciju (5). Radi se o stroncij ranelatu - soli neradioaktivnog stroncija i ranelične kiseline. Na povećanje količine novostvorene kosti djeluje putem stimulacije diobe nezrelih osteoblasta i povećanog stvaranja kolagena u diferenciranim osteoblastima. S druge strane, poput antiresorptivnih lijekova, usporava koštanu resorpciju inhibirajući diferencijaciju i aktivnost osteoklasta (4,6). Time je stroncij ranelat jedinstveni lijek za liječenje osteoporoze koji tijekom procesa pregradnje kosti pomiče omjer između razgradnje i izgradnje u smjeru izgradnje čvrste kosti (7). U različitim životinjskim modelima dokazano

je da stroncij ranelat povećava kortikalnu koštanu masu, mikroarhitekturu trabekularne kosti tj. broj i debljinu trabekula te povećava čvrstoću kosti (6-8). Stroncij se veže na površinu kristala apatita a samo manjim dijelom zamjenjuje kalcij u kristalima minerala novostvorene kosti nemijenjajući pritom strukturalna svojstva minerala. Pretpostavlja se postojanje jedinstvenih kalcijevih receptora u osteoblastima i osteoklastima odgovornih za povezivanje resorpcije i stvaranje nove kosti a njima bi se objasnilo jedinstveno farmakološko djelovanje stroncij ranelata (9). Najnoviji podaci pokazuju da se stroncij postepeno ugrađuje u kosti adsorpcijom na koštane kristale do postizanja platoa tijekom treće godine liječenja te je time potvrđeno da se stroncij ne nakuplja u kostima (10).

Djelotvornost stroncij ranelata na prevenciju postmenopauzalnih osteoporotičnih prijeloma dokazana je u dvije velike placebom kontrolirane kliničke studije faze III koje su uključile ukupno 6740 žena s osteoporozom; SOTI (od engl. Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) za primarni cilj imala je utvrditi djelotvornost lijeka u prevenciji prijeloma kralježaka, a TROPOS (od engl. Treatment of Peripheral Osteoporosis) djelotvornost u prevenciji perifernih prijeloma (5,11). U oba istraživanja bolesnice su dobivale stroncij ranelat 2 g/dan ili placebo, nadomjestak kalcija do 1000 mg/dan i vitamin D3 400-800 IU/dan ovisno o koncentraciji 25(OH)D3 u krvi.

U kliničkom istraživanju SOTI trogodišnja primjena stroncij ranelata dovela je do smanjenja relativnog rizika (RR) novih prijeloma kralježaka za 41%. Lijek se pokazao djelotvoran već nakon godinu dana primjene (smanjenje RR-a za 49%). Klinički znakovi prijeloma kralježaka (gubitak visine za najmanje 1 cm, bol u leđima) također su bili manje učestali u skupini koja je uzimala lijek (RR 38%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo. Djelotvornost stroncij ranelata na prevalenciju prijeloma kralježaka potvrđena je i u kliničkom istraživanju TROPOS. U skupini bolesnica ko-

je nisu imale prijelom kralješka pri uključenju u istraživanje, RR prijeloma kralješka bio je smanjen za 45%. Analiza bolesnica starijih od 80 godina iz oba klinička istraživanja koje su uzimale stroncij ranelat tijekom tri godine pokazala je smanjenje rizika od prijeloma kralješka za 32% u odnosu na placebo. Zajednička analiza ispitanica s osteoporozom lumbalne kralježnice i/ili vrata bedrene kosti bez prevealentnog prijeloma ali s najmanje jednim čimbenikom rizika za prijelom pokazala je smanjenje relativnog rizika za prijelom kralježaka za čak 72% u skupini koja je uzimala stroncij ranelat.

Djelotvornost stroncij ranelata na periferne prijelome dokazana je u kliničkom istraživanju TROPOS. Relativni rizik za sve nevertebralne prijelome smanjen je za 16% u odnosu na placebo. U podskupini žena s visokim rizikom za prijelom vrata bedrene kosti (starost iznad 74 godine i BMD vrata bedrene kosti T-3,0) smanjenje RR-a za prijelome bilo je 36%. Najnoviji podaci ukazuju da stroncij ranelat ima dokazanu učinkovitost u sprječavanju prijeloma kralježaka te perifernih prijeloma uključujući i prijelome kuka za 43% u trajanju od preko 5 godina (12).

Objektivne studije pokazale su i porast koštane gustoće. U SOTI studiji koštana gustoća u lumbalnoj kralježnici porasla je za 12,7%, u vratu bedrene kosti za 7,2%, a u cijelokupnom kuku za 8,6% tijekom tri godine primjene stroncij ranelata.

Ponašanje biljega koštane pregradnje u kliničkim studijama sa stroncij ranelatom odraz je njegova jedinstvena mehanizma djelovanja. Nakon tri mjeseca koncentracija koštano specifične alkalne fosfataze koja je biljeg aktivnosti osteoblasta bila je za 8,1% veća u skupini ispitanica koje su dobivale stroncij ranelat u odnosu na placebo. Biljeg koštane resorpcije - koncentracija C-terminalnog dijela kolagene molekule bio je u skupini koja je dobivala lijek manji za 12% u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Objektivne razlike zadržane su u kontrolnim mjerenjima tijekom tri godine.

Za svakodnevnu kliničku praksu od izuzetnog značaja su recentni podaci koji ukazuju da stroncij ranelat u bolesnika koji su bili na prethodnom dugotrajnom liječenju s bisfosfonatima omogućava ponovno stvaranje nove kosti i povećava volumen kosti za 30% ($p < 0,05$), trabekularnu debljinu za 10% i poboljšava trabekularnu separaciju za - 48% nakon godinu dana liječenja (13).

Stroncij ranelat se izuzetno dobro podnosi a najčešće nuspojave su prolazna mučnina i proljev u prvim tjednima liječenja. U placebo kontroliranim kliničkim studijama nije zabilježena učestalija pojava nuspojava u odnosu na placebo.

Zaključno, stroncij ranelat je jedinstven lijek za liječenje osteoporoze koji zbog svojih osteoanaboličkih i antiresorptivnih svojstava kontinuirano izgrađuje kost uz istovremeno usporenje koštane razgradnje. Do-

kazano je učinkovit u širokom spektru kliničkih slučajeva, od bolesnica starijih od 50 godina s osteopenijom do onih s teškom osteoporozom te ima značajno mjesto u suvremenom liječenju osteoporoze.

Ključne riječi

dvostruki mehanizam djelovanja, osteoporoza, stroncij ranelat

Literatura

1. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-2018.
2. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med* 2006;454:2250-61.
3. Stewler GJ. Decimal Point - Osteoporosis Therapy at the 10 Year Mark. *N Engl J Med* 2004;350:1172-74.
4. Koršić M, Giljević Z, Kaštelan D. Stroncij ranelat - nova paradigma za liječenje postmenopausalne osteoporoze. *Liječ Vjesn* 2006;128:180-182.
5. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. i sur. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468
6. Bolvin G, Deloffree P, Perrat B i sur. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res* 1997;11:1302-1311.
7. Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-129.
8. Delanoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906-911.
9. Quarles LD. Cation sensing receptors in bone: A novel paradigm for regulation bone remodeling? *J Bone Miner Res* 1997;12:1971-1974.
10. Boivin G. i sur. After Three Years of Treatment with Protelos Bone Strontium Content Reaches a Plateau. *Osteoporos Int*. 2007;18(Suppl 1): S126.
11. Reginster JY, Seeman MC, De Vernejoul S. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Treatment of peripheral osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.
12. Reginster JY. et al. Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral anti-fracture efficacy including hip fractures over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1):S21.
13. Busse B, Priemel M, Jobke B. i sur. Effects of Strontium Ranelate Therapy after Long Term Bisphosphonate Treatment. *ASBMR 2007 J Bone Min Res* 2007;in press.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RIZEDRONAT (ACTONEL®) - OD RANDOMIZIRANIH KLINIČKIH ISPITIVANJA DO STVARNOG ŽIVOTA

RISEDRONATE (ACTONEL®) - FROM RANDOMIZED CLINICAL TRIALS TO REAL LIFE

Branimir Anić

Kliničke studije primjene bisfosfonata pokazuju podatke o učinkovitosti ove skupine lijekova na vertebralne prijelome, prijelome nevertebralnih lokacija i prijelome kuka. Analizirajući različite izvore može se zaključiti da je rizedronat pokazao klinički učinak na svim spomenutim lokalizacijama (1-4). Iako je obrazac nastupa mjerljivog učinka načelno sličan za različite BP, jedino je rizedronat, za razliku od svih drugih bisfosfonata, pokazao mjerljivi učinak već nakon 6 mjeseci unutar promatranog razdoblja od godinu dana. Kliničke su studije pokazale da je učinak rizedronata vidljiv nakon 6 mjeseci u usporedbi s placebom (1) ali i u usporedbi s drugim bisfosfonatom (studija REAL) (5).

Danas se zna da među bisfosfonatima (BP) postoje jasne razlike na biokemijskoj razini. Ove razlike rezultiraju na različitim afinitetom vezanja za kost te različitim stupnjem inhibicije enzima farnezilpirofosfatsintetaze (FPPS). S obzirom na strukturu bisfosfonati se dijele u tri podskupine - jednostavne, alkilirane i heterocikličke bisfosfonate. Alkilirani i heterociklički bisfosfonati su bisfosfonati koji sadrže dušik - kod alkiliranih dušik je u postraničnom lancu, a kod heterocikličkih u prstenu. Ove se podskupine BP otprilike podudaraju s podjelom bisfosfonata na prvu, drugu i treću generaciju molekula.

Dvije su temeljne odrednice anti-resorptivnog učinka BP: afinitet vezivanja na hidroksiapatit što utječe na vezivanje/otpuštanje bisfosfonata u kosti te sposobnost vezivanja na enzim FPPS i njezine inhibicije što utječe na funkciju osteoklasta (6-9). Relativno umjereni afinitet vezivanja rizedronata za hidroksiapatit u odnosu na druge BP, mogao bi biti uzrokom bolje (ravnomjerne) distribucije lijeka u kosti (6).

Bisfosfonati koji sadrže dušik (N-BP) djeluju preko mevalonskog puta osteoklasta. Glavni cilj BP-N je enzim farnezilpirofosfat sintetaza (FPPS) što rezultira inhibicijom funkcije osteoklasta (7). Kao i u slučaju afiniteta za hidroksiapatit sveukupna trodimenzionalna

struktura BP-N molekule je kritična za inhibiciju FPPS. Narav vodikove veze između dušika u R2 skupini i aminokiseline u veznom mjestu određuje kompatibilnost i stabilnost BP u enzimu (7).⁷ Sposobnost inhibicije enzima FPPS je izravno određena strukturom BP. Ona je određena kompatibilnošću BP i veznog mjesta na enzimu, a ključna odrednica je dužina vodikove veze. Heterociklički BP-N uzrokuju veće konformacijske promjene u FPPS što rezultira jačim učinkom na FPPS u odnosu na BP s alkilnom skupinom. Veća sposobnost inhibicije enzima FPPS u izravnoj je vezi s antifraktornim profilom bisfosfonata (7).

Uočene strukturne razlike pojedinih bisfosfonata rezultiraju različitim afinitetom vezanja za kost i različitim intenzitetom inhibicije FPPS. Rizedronat je heterociklički BP koji pokazuje umjeren afinitet vezivanja za kost uz visoki inhibicijski potencijal za FPPS što rezultira snažnim antifraktornim učinkom s vrlo brzim nastupom na svim promatranim lokalizacijama.

Literatura

1. Roux C, Seeman E, Eastell R. i sur. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;4:433-439.
2. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandt ML. i sur. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129-135.
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK. i sur. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in woman with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
4. McClung MR, Geusens P, Miller PD. i sur. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly woman. *NEJM* 2001; 344:333-340.
5. Silverman S, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and aledronate (REAL) cohort study) i sur.

Osteoporos Int 2007;18:25-34.

6. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ. i sur. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-627.

7. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE. i sur. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiresorptive drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7829-7834.

8. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP. i sur. Structure-activity relationship for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen containing bisphosphonates. *J Pharm Exp Ther* 2001;296:235-242.

¹Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

DJELUJE LI IBANDRONAT (BONVIVA®) NA NEVERTEBRALNE PRIJELOME?

DOES IBANDRONATE (BONVIVA®) HAVE AN IMPACT ON NON-VERTEBRAL FRACTURES?

Darko Kaštelan¹ ♦ Tonko Vlasković²

Iako je ibandronat, zahvaljujući hidroksilnoj skupini na R₁ postraničnom lancu, prema rezultatima pretkliničkih istraživanja, dvostruko potentniji bisfosfonat od risendronata, a 10 puta učinkovitiji od alendronata, učinak ovog lijeka na nevertebralne prijelome predmet je mnogih rasprava.

Naime, u velikom multicentričnom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom pokusu koje je uključivalo 2946 žena s postmenopauzalnom osteoporozom primjena ibandronata (Bonvive®) u dozi od 2,5 mg/dan dovela je, nakon 3 godine, do smanjenja učestalosti prijeloma kralježaka za 62%. Istovremeno, usprkos značajnom porastu mineralne gustoće kosti (BMD) nije dokazan i učinak na smanjenje broja nevertebralnih prijeloma.

Ovaj nesklad između povećanja BMD i izostalog učinka na nevertebralne prijelome može se objasniti činjenicom da je populacija ispitanika uključenih u istraživanje imala niski rizik prijeloma te što studija nije imala "dovoljnu statističku snagu" da pokaže učinak na nevertebralne prijelome. U prilog tome govori i podatak da je u subpopulaciji bolesnica s visokim rizikom prijeloma (T score ≤ -3,0) primjena ibandronata (Bonvive®) smanjila učestalost nevertebralnih prijeloma čak za 69%.

Dodatnu nedoumicu glede učinkovitosti su dodatno izazvali i rezultati drugog kliničkog istraživanja, koje je pokazalo da primjena ibandronata (Bonvive®) u dozi od 150 mg mjesečno, a što predstavlja registrirani oblik lijeka, dovodi do značajno većeg povećanja BMD i u lumbalnoj kralježnici i u proksimalnom dijelu bedrene kosti, u odnosu na dnevni oblik lijeka.

Slijedom toga, nameće se pitanje je li i utjecaj na prijelome veći nego li je to slučaj kod primjene lijeka u dnevnoj dozi od 2,5 mg? Budući da istraživanje nije bilo dizajnirano da riješi ovu dilemu, pitanje je ostalo otvoreno.

Zaključivanje o učinkovitosti ovog potentnog bifosfonata, utemeljeno na dokazima (EBM) možda nam približe nedavno objavljena analiza Harrisa i sur. u kojoj su obrađeni podaci iz četiri velika klinička istraživanja: BONE, MOBILE, DIVA i "IV dose fracture study", tijekom kojih su bolesnice dobivale ibandronat (oralno ili intravenski) ili placebo. Cilj ove analize bio je procijeniti učinak različitih godišnjih kumulativnih doza ibandronata (Bonvive®) na smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma. U tu svrhu, ispitanice su bile podijeljene u 4 skupine: a) visoka godišnja kumulativna doza ibandronata (≥10,8 mg) što uključuje dozu od 3 mg i.v. svaka 3 mjeseca, 2 mg i.v. svaka 2 mjeseca i 150 mg p.o. jednom mjesečno (n=1 290); b) srednja godišnja kumulativna doza ibandronata (5,5 - 7,2 mg) što uključuje 2,5 mg p.o. dnevno, 20 mg p.o. intermitentno, 50 + 50 mg p.o. jednom mjesečno i 100 mg p.o. jednom mjesečno (n=3 585); c) niska godišnja kumulativna doza ibandronata (≤4 mg) što uključuje 0,5 mg i.v. svaka 3 mjeseca i 1 mg i.v. svaka 3 mjeseca (n=1911); d) placebo skupina (n=1924).

Statistička analiza ovako grupiranih podataka pokazala je da je u skupini bolesnica liječenih visokim dozama ibandronata (što uključuje i Bonvivu® 150 mg mjesečno) došlo do značajnog smanjenja učestalosti kliničkih prijeloma (28,8%), nevertebralnih prijeloma (29,9%) i nevertebralnih prijeloma na šest tipičnih mjesta (34,4%). Uz to, vremenski period od početka liječenja do nastanka nevertebralnog prijeloma bio je značajno duži u bolesnica liječenih visokim dozama ibandronata u odnosu na placebo.

Iako ovakav pristup analizi podataka ima i određene nedostatke (npr. post-hoc analiza, nisu sve studije imale placebo skupinu), ipak nas približava odgovoru na pitanje i naslućuje odgovor - rješenje naših dilema.

Uz to, po prvi puta se ukazuje i na djelotvornost intermitentne primjene bisfosfonata na smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma.

Navedeni rezultati Harrisa i sur. o učinku kumulativnih doza potvrđeni su i u drugoj nezavisnoj meta-analizi koju je provela "SCIENCE Meta-analysis" grupa pod vodstvom Cranney-a, Wellsa i Adachi-a, korištenjem individualnih podataka iz 8 randomiziranih kliničkih studija.

I ovdje su uspoređivane grupe bolesnika s različitim godišnjim kumulativnim dozama ibandronata: visokim ($\geq 10,8$ mg), srednjim (7,2 mg) i niskim (5,5 mg).

Navedene doze uključuju oralnu i intravenoznu primjenu, a procjenjivano je smanjenje relativnog rizika nastanka nevertebralnih prijeloma. Analiza ovako grupiranih bolesnika - doza ($\geq 10,8$ mg u odnosu na 5,5 mg) te ($\geq 10,8$ mg u odnosu na 7,2 mg.) pokazala je da u grupi na visokoj kumulativnoj dozi postoji smanjenje relativnog rizika (38%) u odnosu na nisku kumulativnu dozu.

Zaključak provedene meta-analize je da je učinak na nevertebralne prijelome ovisan o dozi ibandronata, a značajno smanjenje relativnog rizika postiže se visokim kumulativnim dozama ibandronata ($\geq 10,8$ mg), koje odgovaraju primjeni pripravaka istovjetnim onima što imaju dozvole za legalno korištenje ovog lijeka (Bonviva[®] 150 mg tableta, Bonviva[®] 3 mg/3 ml otopina za injekciju).

Literatura

1. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C. et al.; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral

ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:241-9.

2. Harris ST, Watts NB, Genant HK. et al.; Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy. *JAMA* 1999 Oct 13;282(14):1344-52.

3. Miller PD, McClung MR, Macovei L. et al.; Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005 Aug;20(8):1315-22.

4. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD. et al.; Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005 Mar;21(3):391-401.

5. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH. 3rd et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004 May;34(5):890-9.

6. Delmas PD, Adami S, Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006 Jun;54(6):1838-46.

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

ALENDRONAT I D VITAMIN (FOSAVANCE®): PERZISTENCIJA, ADHERENCIJA I ZNAČAJ D VITAMINA

ALENDRONATE AND VITAMIN D (FOSAVANCE®): PERSISTENCE, ADHERENCE AND IMPORTANCE OF VITAMIN D

Simeon Grazio¹ ♦ Jadranka Morović-Vergles²

Sažetak

Perzistencija i adherencija značajno utječu na optimalne rezultate liječenja osteoporoze. U svrhu poboljšanja učinkovitosti antiresorptivnih lijekova uvedeni su lijekovi s rjeđom primjenom, što za posljedicu ima manje zahtijeva na pacijente i poboljšava adherenciju liječenja. Studije su pokazale ekvivalenciju peroralnih bisfosfonata koje se primjenjuje jedan put tjedno i mjesečno s dnevnim oblicima tih lijekova. Rezultati usporedbe perzistencije i adherencije između lijekova koji se primjenjuju jedan put tjedno ili jedan put mjesečno su proturječni. U Hrvatskoj izgleda da su perzistencija

i adherencija primjenom tjednog alendronata bolje nego u drugim zemljama. U svjetlu problema suradljivosti postoji potreba za osiguranjem odgovarajućeg unosa D vitamina, jer je on vrlo važan u prevenciji i liječenju osteoporoze i osteoporotskih fraktura. D vitamin ima i druge pozitivne učinke, poglavito na neuromuskularne performanse. Visoka prevalencija neodgovarajuće razine D vitamina nađena je u svim zemljopisnim područjima. Tjedni alendronat i D vitamin u jednoj tableti omogućuje dokazanu prevenciju fraktura kralježnice i kuka i osigurava da pacijenti dobiju tjednu dozu D vitamina.

Ključne riječi

osteoporoza, alendronat, D vitamin, bisfosfonati, perzistencija, adherencija

Summary

Persistence and adherence are major determinants of optimal results in the treatment of osteoporosis. In order to improve the efficacy of antiresorptive drugs, fewer demands on patients and better adherence were obtained with less frequent dosing schedule. Once-weekly and once-monthly oral bisphosphonates showed equivalency with once daily medications. Comparison of persistence and adherence between weekly and monthly bisphosphonate regimens revealed conflicting results. In Croatia, persistence and adherence of weekly alendronate seem to be

better than in other countries. In the light of compliance problems there is a need to assure adequate intake of vitamin D, because it is essential for prevention and treatment of osteoporosis and osteoporotic fractures. Vitamin D has other beneficial effects, particularly on neuromuscular performances. A high prevalence of vitamin D inadequacy was seen across all geographic regions. Weekly alendronate and vitamin D in one tablet provides proven fracture prevention at the spine and hip, and assure that patients receive a weekly dose of vitamin D.

Key words

osteoporosis, alendronate, vitamin D, bisphosphonates, persistence, adherence

Bisfosfonati koji sadrže dušik danas su standard liječenja osteoporoze. Za optimalne rezultate u prevenciji i liječenju osteoporoze, kao kronične asimptomatske bolesti, važni su perzistencija i adherencija. Potonja se ponekad označava i kao suradljivost (engl. compliance). Iako se obje mjere koriste, vjerojatno je per-

zistencija vrijednija glede glavnih ishoda liječenja (klinička dobrobit i sniženje pojavnosti prijeloma) (1). Bolesnici sa slabom perzistencijom i adherencijom imaju manje sniženje stope koštane pregradnje (2), nižu mineralnu gustoću kosti (BMD - engl. bone mineral density) (3) i značajno viši rizik za prijelome (4). Suradljivi-

viji pacijenti koriste manje usluga liječnika, izvanbolničke i bolničke zdravstvene zaštite (5). Na adherenciju i perzistenciju utječu brojni čimbenici koji se odnose na samo liječenje (način primjene, učestalost primjene, nuspojave, pakiranje lijeka), na pacijenta (simptomi bolesti, uvjerenja o zdravlju, spoznaja, komorbiditet, psihosocijalni profil) i ostali (odnos pacijent-liječnik, specijalnost liječnika, dostupnost zdravstvene skrbi i lijeka, socijalna podrška) (6).

Rezultati studija s dnevnim pripravcima lijekova protiv osteoporoze pokazale su nedostatnu perzistenciju i adherenciju (7). Stoga su u cilju poboljšanja uzimanja antiresorptivnih lijekova razvijeni tjedni, a u novije vrijeme i mjesečni oblici bisfosfonata, koji su pokazali ekvivalentnost s dnevnim oblicima (8). Bolesnici s rjeđim uzimanjem bisfosfonata imaju bolju perzistenciju i adherenciju, iako su, općenito, rezultati još nezadovoljavajući (9). Međutim, pozitivno je da, prema istraživanjima za alendronat (ALN), među onima koji prekidaju s uzimanjem lijeka u roku od šest mjeseci oko trećina njih ponovno započinje terapiju ALN-om ili nekim drugim antiresorptivnim lijekom (10). S obzirom na ciklus pregradnje kosti, a prema rezultatima kliničkih studija, produženje vremena bez lijeka na više od 2 tjedna mora se nadomjestiti dozom koja je viša od kumulativne dnevne doze lijeka (11).

Brojne su poteškoće u objektivnom utvrđivanju optimalnog režima uzimanja antiresorptivnih lijekova. U usporedbi učinka različitih režima uzimanja lijekova upotrebljavaju se različiti nacrti studija ali svi imaju određene nedostatke. Primjerice, studije ekvivalencije ili premostne studije neinferiornosti uspoređuju novi režim liječenja u odnosu na etablirani režim istog antiresorptivnog lijeka (aktivnog komparatora). Do danas su objavljeni rezultati za četiri takve studije a u svrhu registriranja novog, pacijentima prihvatljivijeg načina doziranja (12). Drugi način ispitivanja je aktivna usporedba jednog antiresorptivnog lijeka s najčešće propisanim tjednim bisfosfonatom. Na taj je način, na primjer, pokazan značajno bolji učinak tjednog ALN u odnosu na tjedni risedronat (RIS) glede porasta mineralne gustoće kosti (13). Razlike postoje i između opservacijskih i prospektivnih studija. Najvažnija prednost opservacijskih studija, koje se osnivaju na analizi postojećih baza podataka, je da se mogu dobiti podaci o velikom broju pacijenata, ali istodobno se radi o retrospektivnim studijama u kojih na rezultat mogu utjecati brojni poremećujući čimbenici. S druge strane prospektivne studije su s metodološkog staništa bolje, ali za dokaz razlika je potreban velik broj ispitanika (14). Stoga se češće koriste indirektno mjere: BMD, mjereno denzitometrijom skeleta i/ili biljezi koštane pregradnje. Povezanost smanjenja koštane mase i rizika za prijelome dobro je poznata, iako i drugi čimbenici kao što su dob, sklonost padu, geometrija kosti itd. utječu na prijelome. Biljezi koštane pregradnje, također,

moгу poslužiti kao prediktor rizika za frakture. U kliničkim studijama s antiresorptivnim lijekovima vidljiv je pad vrijednosti biljega razgradnje kosti od oko 50% već nakon 3 mjeseca od početka liječenja. Nakon prekida terapije biljezi koštane pregradnje ostaju više mjeseci na niskoj razini. Ovo je pokazano za ALN, ali možda nije točno u slučaju RIS, kod kojeg je nađen brzi porast vrijednosti biljega nakon prekida liječenja (2). Postoji i korelacija između promjena vrijednosti biljega koštane pregradnje (u apsolutnoj vrijednosti ili u postotku smanjenja) i povišenja vrijednosti BMD-a (15).

Za mjerenje adherencije mogu se koristiti direktne i indirektno metode, a većina se osniva na brojanju tableta i samoizvještavanju. To obično daje lažno pozitivnu sliku, a ne dobijaju se niti podaci o okruženju koje utječe na neuzimanje lijeka (16). U novije se vrijeme u studijama koriste elektronički uređaji praćenja uzimanja lijekova, ali oni ne mogu provjeriti je li bolesnik zaista uzeo lijek. Osim toga, za svakodnevnu praksu su preskupi. Neka su istraživanja pokazala da monitoriranje od strane medicinske sestre ili poznavanje podatka o vrijednostima biljega koštane pregradnje pozitivno utječe na adherenciju uzimanja antiresorptivnog lijeka (17). Isto se može reći i za poznavanje podataka o antifrakturnom učinku (18). Jedan od razloga prekida uzimanja lijeka može biti i nepodnošljivost lijeka. Ako se uzimaju kako je propisano, peroralni antiresorptivni lijekovi imaju dobru podnošljivost, koja je sličnu placebo (19). Na primjer relativni rizik nuspojava kao čimbenika prekida terapije za ALN iznosi 1,15 (95% CI=0,93-1,42).

Glede usporedbe tjednih i mjesečnih tableta bisfosfonata rezultati su raznoliki. U velikoj bazi s podacima za više od 270.000 žena dobi 50 i više godina kojima je propisan ALN, alendronat u kombinaciji s D vitaminom (ALN/D vit), RIS, rizedronat s kalcijem (RIS/Ca) ili ibandronat (IBN) kroz jednogodišnje praćenje nađene su značajne razlike između tri bisfosfonata s najboljim rezultatima za ALN (20). Druga studija na skoro 45.000 žena iste dobi, a nakon najmanje 5 mjeseci praćenja je pokazala višu perzistenciju za tjedni ALN (35,1%) u odnosu na tjedni RIS (32,5%) ili mjesečni IBN (30,4%) (21). Slično je pokazano i u velikoj multicentričnoj studiji adherencije (n= 9851) gdje su usporedni rezultati bili najbolji za ALN (bez IBN) (22). S druge strane u analizi podataka dvije baze zdravstvene zaštite, nakon 9 mjeseci praćenja, perzistenacija za IBN je bila viša u odnosu na tjedne bisfosfonate (23). Šestomjesečno, prospektivno, randomizirano istraživanje u Velikoj Britaniji (n=1103) je pokazalo bolju perzistenciju za IBN u odnosu na tjedni ALN, ali uz program podrške bolesniku s telefonskim podsjećanjem bolesnika (24).

S obzirom na brojne razlike u uvjetima zdravstvene zaštite i života, uopće, između naše zemlje i visokorazvijenih zemalja za nas je od izuzetne važnosti pozna-

vanje stanja u Hrvatskoj. Studija na uzorku ispitanika iz naše populacije pokazala je da je samo 2 od 102 pacijenta propustilo 1-2 tablete tjednog alendronata prethodni mjesec, dok 86,3% pacijenata nije propustilo niti jednu tabletu u jednogodišnjem razdoblju (25). Stariji su pacijenti propustili više tableta (Spearman's test $p=0,038$). Provjeren je i broj izdatih recepata kod liječnika obiteljske medicine, te je utvrđeno da je u prethodnoj godini 65,7% pacijenata dobilo svih 52 tableta. Ti su rezultati bolji nego oni za tjedne bisfosfonate u studijama Reckera i sur (55%) i Cramera i sur (44,2%) (26,27). Bolesnici koji su duže na antiresorptivnoj terapiji uzeli su manje tableta tjednog ALN, dok koterapija ili komorbiditet nisu utjecali na rezultate. Dakle, u usporedbi s drugim, mahom razvijenijim zemljama, rezultati za hrvatsku populaciju pokazuju bolju perzistenciju u tjednoj primjeni bisfosfonata. Na to mogu utjecati brojni, vjerojatno dominantno socio-kulturalni čimbenici.

U svjetlu perzistencije i adherencije za dobar učinak bisfosfonata ključan je odgovarajući unos D vitamina, koji se postiže kombiniranom tabletom tjednog ALN i D vitamina. Osim što je neophodan za apsorpciju kalcija u crijevima, D vitamin utječe i na ostale razine metabolizma kalcija u tijelu: ugradnju u kosti i izlučivanje. Pored toga, jednako je važan i za održavanje normalne funkcije mišića i održavanje ravnoteže, odnosno u prevenciji padova, a time i prijeloma (28). Najnovija meta-analiza upućuju na to da je uzimanje uobičajenih doza D vitamina povezano sa smanjenim rizikom za sve vrste smrti (RR=0,93; 95% CI=0,87-0,99) (29).

Literatura

1. Cramer J, Lynch NO, Middelhoven H. Methodological issues when measuring compliance and persistence with bisphosphonates for osteoporosis in claims databases. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1):S141.
2. Eastell R, Garnero P, Vrijens B. i sur. Influence of patient compliance with risedronate therapy on bone turnover marker and bone mineral density response: the impact study. *Calc Tissue Int* 2003;72:408.
3. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham BZ. i sur. Impact of non-compliance and non-persistence with daily bisphosphonates on longer-term effectiveness outcomes in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):96.
4. Penning-van Beest FJA, Olson M, Herings RMC. Duration of compliant bisphosphonate use and risk of osteoporotic fractures *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1): S122-S123.
5. McCoombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-287.
6. Cortet B, Benichou O. Adherence, persistence,

concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2006;73:e1-e7.

7. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, Brookhart MA. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005;165:1414-9.

8. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of new dosing regimen. *Clin Ther* 2006;28:475-490.

9. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645-1652.

10. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettlinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:922-928.

11. Papapoulos SE, Schimmer RC. Changes in bone remodelling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate. *Ann Rheum Dis* 2007;66:853-858.

Zaključno, kombinacija alendronata i D vitamina u jednoj tableti (Fosavance®) koja se uzima jedan put tjedno, omogućuje dokazanu prevenciju fraktura kralježnice i kuka i osigurava da pacijenti dobiju D vitamin.

12. Borges JL, Curiel MD. Clinical evaluation of novel bisphosphonate dosing regimens in osteoporosis: the role of comparative studies and implications for future studies. *Clin Ther* 2007 29:1116-27.
13. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL. i sur. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators: treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-151.
14. Hosking D, Miller P, Comparing osteoporosis treatments in head-to-head trials: design considerations. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 3):S99.
15. Delams PD, Eastell R, Garnero P, Siebel MJ, Stepan J. for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl 6):S2-S17.
16. Lekkerkerker F Adherence to treatment of osteoporosis, a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1): S190-S191.
17. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with anti-resorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1117-1123.
18. Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr med Res Opin* 2006;22:2383-2391.
19. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence - based medicine into clinical practice. *QJ Med* 2005;98:403-413.
20. Weiss TW, Henderson SC, McHorney CA, Cramer JA. Persistence across weekly and monthly bisphosphonates: analysis of US retail pharmacy prescription refills. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2193-2203.
21. Zhang Q, Sautner Z, Sen SS. Real-life persistence with Fosamax® once weekly, Actonel® once weekly, and Bonviva® once monthly among postmenopausal women in the USA. *28th Annual Meeting of the ASBMD*, Philadelphia, Sep 15-19, 2006. Poster br. 1328.
22. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O. i sur. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17:914-921.
23. Hadji P, Cziraky M, Harley C. i sur. Monthly ibandronate improves persistence vs. weekly bisphosphonates after 9 months of treatment. *Osteoporos Int* 2007;18(Suppl 1):S 141-142.
24. Cooper A, Drake J, Brankin E, the PERSIST investigators. Treatment of persistence with once monthly ibandronate and patient support vs. Once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905.
25. Grazio S, Ćurković B, Babić-Naglić D i sur. Persistence of weekly administered alendronate in Croatia. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 2):S264
26. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency of bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856-861.
27. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-1460.
28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson Huges B, Willet i sur. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
29. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737
30. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
31. Gallagher SJ, McQuillan C, Harkness M, Finlay F, Gallagher AP, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1355-61.
32. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP. i sur. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
33. Lippuner K, Binkley N, Delmas PD i sur. Effect of a once-weekly tablet containing alendronate and vitamin D₃ for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 1):S9.

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split
² Specijalna bolnica za ortopediju ♦ Zadarska 62 ♦ 23210 Biograd na moru
⁴ Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju "Biokovka"
Put Cvitačke 9 ♦ 21300 Makarska

UTJECAJ TERIPARATIDA (FORTEO®) NA INCIDENCIJU BOLI U KRIŽIMA KOD ŽENA S POSTMENOPAUSALNOM OSTEOPOROZOM

THE INFLUENCE OF TERIPARATIDE (FORTEO®) ON LOW BACK PAIN INCIDENCE IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROTIC WOMAN

Tonko Vlák¹ ♦ Ljubica Labar² ♦ Goran Šapina² ♦ Anela Novak ♦ Marina Šabić⁴

Osteoporoza je metabolička reumatska bolest, po svom tijeku karakterizirana progresivnim promjenama kvalitete i čvrstoće kosti. Upravo smanjena čvrstoća, patološki izmijenjena mikroarhitektonika i promijenjena kvaliteta kosti posljedično dovodi do pojačane krhkosti rečenih kostiju i povećanog rizika za prijelome.

Rezultat tih događanja su i kliničke manifestacije koje karakteriziraju najveći broj reumatskih bolesti: bol, umanjena funkcija sastavnica lokomotornog sustava i značajno smanjena kvaliteta života bolesnica (1).

Prevalencija osteoporoze kod žena u postmenopauzi je oko 20% (2), a incidencija osteoporoze se najbolje mjeri incidencijom prijeloma. U Hrvatskoj se procjenjuje da oko 9000 muškaraca i 77000 žena starijih od 50 godina ima vertebralni prijelom (2,3).

Prijelomi kralješaka su najčešći prijelomi kod žena koje boluju od postmenopausalne osteoporoze. Učestalost vertebralnih fraktura povećava se starenjem bolesnica te iznosi 30% kod žena od 75 godina i 50% kod žena od 85 godina i starijih (1,2).

Na žalost, iz svih dostupnih nam podataka razvidno je da se manje od jedne trećine vertebralnih fraktura dijagnosticira, a najveći broj (84%) nakon ispitivanja uzroka bola u leđima (2).

Promjene koja pri tome nastupaju u funkcijskom smislu te nastala ometenost u profesionalnim i svakodnevnim aktivnostima uvjetovane su bolom u leđima te su značajno povećane nakon kompresijskih prijeloma trupova grudnih i slabinskih kralješaka.

Kronična bol u leđima je učestalija kod bolesnica s višestrukim frakturama, pa možemo reći da oko 10% žena u postmenopauzi s radiološki dijagnosticiranim prijelomima trupova kralješaka imaju kronične simptome, koji uključuju jaku bol u leđima, funkcionalna i psihička oštećenja, naglašeniju grudnu kifoza i gubitak tjelesne visine (1,2,3).

Deformiteti, onesposobljenost i bol su najčešći pratioci kompresijskih prijeloma trupova kralješaka, a mogu imati vrlo teške psihičke posljedice za bolesnike, poput anksioznosti, depresije i gubitka samopouzdanja što značajno smanjuje kvalitetu života oboljele osobe.

Brojni načini prevencije, ali i liječenja osteoporoze i njenih izravnih i neizravnih posljedica, usmjereni su upravo prema vodećim kliničkim simptomima - boli i umanjenoj funkciji. Pri tome su nefarmakološki postupci integralni dio liječenja osteoporoze, a odnose se na edukaciju bolesnika, primjerenu prehranu i fizičku aktivnost. Fizička aktivnost je pri tome bitan element u prevenciji nastanka osteoporoze i prijeloma, kao i umanjene bolnosti, iako još nema konsenzusa o tipu vježbi, frekvenciji, intenzitetu i trajanju (4,5,6,7,8). Epidemiološke studije ipak konzistentno ukazuju na manje prijeloma kuka u aktivnih žena, bez obzira je li to rezultat direktnog djelovanja na kost ili poboljšanja koordinacije, balansa i mišićne snage što prevenira padove i/ili minimizira traumu pri padu (9,10).

Primjena lijekova u terapiji osteoporoze ima za cilj smanjenje broja vertebralnih i nevertebralnih fraktura, pri čemu se izravno djeluje i na rečene vodeće kliničke simptome. Pozicioniranje lijekova, koji se pri tome uspješno koriste za liječenje osteoporoze i njenih komplikacija, dogovoreno je konsenzusom zainteresiranih stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) u travnju 2006.g. kada je to prihvaćeno i kao ključna preporuka Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO) u procesu odobravanja korištenja rečenih lijekova.

Pri tome je dogovoreno da indikacije za farmakološko liječenje budu: prevalentni prijelom na slabu traumu; BMD T- score lošiji od -2,5 SD na L1-4 ili na 2 slabinska kralješka pojedinačno, BMD T-score $\leq 2,5$ na kuku i/ili vratu femura; BMD T-score $\leq 2,5$ SD na 1

kralješku uz rizične čimbenike i T-score \leq od 2,0 SD na vratu femura uz rizične čimbenike, T-score \leq 1,5 na L1-4 i/ili kuku u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) i terapijom glukokortikoidima (GK) peroralno \geq 5mg duže od 3 mjeseca.

Konsenzusom predstavnika stručnih društava HLZ, u Zagrebu 17. svinja 2006.g. potvrđeno je da teriparatid (Forteo®), koji nije lijek prvog izbora prema smjernicama HZZO, u dnevnoj dozi od 20 μ g subkutano (sc.) nedvojbeno prevenira nove vertebralne i nevertebralne prijelome (slabija čvrstoća dokaza za prijelom kuka), te da je indiciran u teškoj osteoporozu, nakon 2 ili više prijeloma. Preporučeno je da se, uz suglasnost HZZO, liječenje tim lijekom se provodi do 18 mjeseci, pri čemu on ima vrlo jaki anabolički učinak (i nešto slabiji anti-resorptivni učinak), uz mogućnosti minimalnih nuspojava (može dovesti do vrtoglavice, dispneje, urtikarije i lokalnih kožnih reakcija na mjestu uboda).

Teriparatid je koštani anabolik koji smanjuje rizik za prijelome kralješaka kod žena u postmenopauzi s već etabliranom osteoporozom (11).

U publiciranim rezultatima kliničkih studija, bolesnice liječene teriparatidom 20 μ g imaju i značajno smanjenu incidenciju bola u leđima u odnosu na placebo skupine i one bolesnice koje su koristile anti-resorptivne lijekove (12).

O tome svjedoče i podaci publiciranih meta-analiza, koji govore ne samo o superiornijem djelovanju na osjećaj boli u odnosu na placebo, alendronat i hormonsko nadomjesno liječenje (13), nego i na produženi efekt smanjenja boli u križima, koji se održava i u periodu 30 mjeseci nakon terapije teriparatidom (14).

Kronična oštra bol u leđima doprinosi dodatnim promjenama u arhitekturi kralješaka, te promjenama u tonusu i strukturi mišića i ligamenata, koji čine njihovu strukturnu potporu. Gubitak funkcionalnih sposobnosti koju potiče kronična bol u leđima je dodatni promotor gubitka kosti i progresije osteoporoze.

Teriparatid 20 μ g može zaustaviti ovaj zatvoreni kružni tijek bolesti, gradeći novu kost i smanjujući pojavu novih srednjih i teških prijeloma kralješaka koji su najčešće povezani sa bolom u leđima (14,15).

Od ožujka 2006.g. teriparatide (Forteo®) je na Listi lijekova HZZO za liječenje žena u postmenopauzi s multiplim osteoporotičnim frakturama, po preporuci specijalista internista ili fizijatra. U Radionici, na našem godišnjem kongresu 2007.g., fizijatri i internisti KB Split, fizijatri Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Biokovka u Makarskoj i Specijalne bolnice za ortopediju u Biogradu, raspravljati će o svojim kliničkim iskustvima s Forteom u liječenju pacijentica sa teškom osteoporozom i višestrukim osteoporotičkim prijelomima i kritički se osvrnuti na dosadašnja iskustva u procesu o(ne)mogućavanja preporučenog liječe-

nja za svoje bolesnice, učincima tog liječenja, suradljivosti bolesnica u procesu liječenja te njihovoj ustrajnosti (perzistenciji) u liječenju. Pri tome će se prikazati i rezultati najnovijih saznanja o utjecaju teriparatida na vodeći simptom kod naših bolesnica - bol u križima te liječenje te iste boli aplikacijom lijeka koji nedvojbeno uspješno djeluje na postojeću osteoporozu, prevenira nastanak novih prijeloma, ali i značajno povećava kvalitetu života bolesnica s dva i više prijeloma, i značajnim analgetskim djelovanjem.

Neizbježni dio izlaganja će biti i o dodatnim naporima, kojima smo u svakodnevnom radu izloženi kako bi premostili sve administrativne i ine prepreke te osigurali najbolju moguću zdravstvenu skrb u procesu liječenja osteoporoze i njenih posljedica, poboljšavajući narušeno zdravlje i kvalitetu života svojih bolesnica.

Ključne riječi

osteoporozu, teriparatid, osteoporotički prijelom, križobolja, kvaliteta života

Literatura

1. Kanis J, Borgstrom F, De Lart C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis International* 2005; 16:581-589.
2. Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:903-906.
3. Cvjetić S, Grazio S, Kaštelan D, Koršić M. Epidemiologija osteoporoze. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007;58:13-18.
4. Drinkwater BL. Weight-bearing exercise and bone mass. *Phys Med Rehabil Clinics NA* 1995;6: 567-578.
5. Gleeson PB, Protas EJ, LeBlanc A. et al. Effects of weight lifting on bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1990;5:153.
6. Rockwell JC, Sorensen AM, Baker S. et al. Weight training decreases vertebral bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71 (4):988-993.
7. Cavanaugh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 1988; 9:201.
8. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R. et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. (Cohrane Review). *Cohrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD000333.
9. Cooper C, Barker DJP, Wickham C. Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *Br Med J* 1988; 297:1443.
10. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK. et al. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: The Leisure World Study. *Epidemiology* 1991;2:16.

11. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
12. Miller PD, Shergy WY, Body JJ. et al. Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005;32(8):1556-1562.
13. Nevitt MC, Chen P, Dore RK. et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta - analysis. *Osteoporosis Int* 2006;17(2):273-280.
14. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP. et al. Reduction in the risk of developing back pain persist at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta - analysis. *Osteoporosis Int* 2006;17(11):1630-1637.
15. Genant KH, Halse J, Briney WG. et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1027-1034.

Reumatološko odjeljenje ♦ Klinika za Interne bolesti ♦ Univerzitetski klinički centar Tuzla
Medicinski fakultet Tuzla ♦ Univerzitet u Tuzli ♦ Ul. Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ BiH

DIJAGNOSTIČKA ULOGA ANTITIJELA NA ANTICITRULINSKI PROTEIN (ANTI-CCP) U PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

THE DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CCP ANTIBODIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Suada Mulić ♦ Hajrija Selesković ♦ Nedima Kapidžić-Bašić ♦ Drago Antić ♦ Mario Križić
Damir Sabitović ♦ Fejo Džafić ♦ Zumreta Kušljagić ♦ Fahir Baraković ♦ Nataša Križić ♦ Alma Hajdarović

Reumatoidni artritis (RA) je hronična sistemska inflamatorna bolest sa perzistentnim simetričnim sinovitisom sitnih zglobova te posljedičnim bolovima u zglobovima, ukočenošću i gubitkom funkcije. Dijagnoza ove bolesti se postavlja na osnovu kliničkih manifestacija bolesti zajedno sa nalazom radioloških promjena kao i nalazom mnogobrojnih autoantitijela. Anti-CCP pripadaju velikoj skupini anticercatinskih antitijela i predstavljaju visoko senzitivne i specifične serološke markere u RA.

Cilj rada bio je evaluirati dijagnostičku ulogu anti-CCP antitijela u pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

U studiju je uključeno 52 pacijenta sa reumatoidnim artritisom (dijagnostikovanim na osnovu ACR kriterija) prosječne životne dobi od 57,67±9,96 godina i prosječnim trajanjem bolesti od 3,8±4,51 godina. Praćeni su i parametri aktivnosti bolesti (DAS28 score). Kontrolnu grupu je činilo 40 pacijenata prosječne životne dobi 52,5±12,87 godina sa drugim inflamatornim reumatskim bolestima. Vrijednosti anti-CCP antitijela su izmjerena svim pacijentima ELISA metodom kao i vrijednosti reumatoidnog faktora (RF).

Anti-CCP antitijela su bila pozitivna u 35 pacijenata (67,3%) sa reumatoidnim artritisom, a osobito visoki titri (trostruko veći od referentnih vrijednosti) su nađeni u 17 (48,6%) od 35 pacijenata. Reumatoidni faktor je bio pozitivan u 30 (57,7%) pacijenata sa RA. Izrazito aktivna bolest (definirana DAS28 scorom većim od 5,1) je nađena u 10 (19,2%) od 52 pacijenta sa RA. U kontrolnoj grupi pacijenata anti-CCP su bila pozitivna samo u 2 (5%) pacijenta. Daljnja ispitivanja svih pacijenata sa RA su pokazala statistički značajnu korelaciju između visokih titara anti-CCP i DAS28 score.

Ova studija pokazuje da pacijenti sa RA imaju visoku učestalost pozitivnog nalaza anti-CCP antitijela. Visoki titrevi ovih antitijela su u korelaciji sa težinom bolesti, kao i nalazom reumatoidnih faktora. Oba testa (RF i anti-CCP) su bili pozitivni u 90% pacijenata sa RA. Uzimajući u obzir današnje stajalište kako adekvatna i pravovremena terapija može zaustaviti oštećenje zglobova reumatoidnim artritisom, ovi pokazatelji o prognostičkoj vrijednosti markera za RA postaju značajniji.

Ključne riječi: anti-CCP, reumatoidni artritis

¹Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

²Odjel za nefrologiju i dijalizu ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

TOPOIZOMERAZA I - SEROLOŠKI MARKER PROGRESIJE KONTRAKTURA ZGLOBOVA RUČJA U BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

TOPOISOMERASE I - SEROLOGICAL MARKER OF DIGITAL JOINT CONTRACTURES PROGRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

Mislav Radić¹ ♦ Dušanka Martinović Kaliterna¹ ♦ Dragan Ljutić²

Uočeno je da su protutijela na topoizomerazu I gotovo specifična za sistemska sklerozu. Ova protuti-

jela su predskazatelj plućne fibroze i promjena na krvnim žilama.

Fleksijske kontrakture metakarpofalangealnog i proksimalnog interfalangealnog zgloba su potvrđene kao biljeg aktivne sistemske skleroze. Cilj ove prospektivne studije je utvrditi moguću povezanost razine protutijela na topoizomerazu I i prethodno navedenih fleksijskih kontraktura.

Trideset ispitanika s aktivnom bolešću prema revidiranim kriterijima Američkog reumatološkog društva su uključeni u ovo istraživanje. Težinu zglobnih promjena smo određivali pasivnom fleksijom proksimalnog interfalangealnog zgloba uz hiperekstenziju metakarpofalangealnog zgloba. Zglobne promjene smo podijelili u četiri skupine: normalna (normalna fleksija proksimalnog interfalangealnog zgloba), blage (fleksija proksimalnog interfalangealnog zgloba 60 do 80 kutnih stupnjeva), umjerene (fleksija proksimalnog interfalangealnog zgloba 20 do 59 kutnih stupnjeva) i teške (fleksija proksimalnog interfalangealnog manja od 20 kutnih stupnjeva ili fleksijska kontraktura metakarpofalangealnog zgloba uz ulceracije prstiju ručja). Goniometrijska mjerenja zglobova su rađena sustavno. Za određivanje protutijela na topoizomerazu I korištena je enzimski vezana imunoapsorpcijska metoda. Svakom ispitaniku su tijekom ovog dvogodišnjeg istraživanja učinjena tri mjerenja.

U prvom mjerenju srednja vrijednost protutijela na topoizomerazu I je bila $141,3 \pm 50,9$ jedinica po mililitru, $46,1 \pm 20,9$ jedinica po mililitru, $26,0 \pm 21,6$ jedinica po mililitru i $8,3 \pm 7,4$ jedinica po mililitru u bolesnika s teškim, umjerenim, blagim zglobnim promjenama i bez zglobnih promjena, kako slijedi. Postoji statistički značajna razlika u razini protutijela na topoizomerazu I između bolesnika bez zglobnih promjena i s umjerenim zglobnim promjenama, a također i između bolesnika bez zglobnih promjena i s teškim

zglobnim promjenama ($p < 0,05$). U drugom mjerenju srednja vrijednost protutijela na topoizomerazu I je bila $112,0 \pm 4,8$ jedinica po mililitru, $46,1 \pm 19,1$ jedinica po mililitru, $20,6 \pm 10,1$ jedinica po mililitru i $10,3 \pm 5,5$ jedinica po mililitru u ispitanika s teškim, umjerenim, blagim zglobnim promjenama i bez zglobnih promjena, kako slijedi. Postoji statistički značajna razlika u razini protutijela na topoizomerazu I između bolesnika bez zglobnih promjena i s umjerenim zglobnim promjenama, a također i između bolesnika bez zglobnih promjena i s teškim zglobnim promjenama ($p < 0,05$). U trećem mjerenju srednja vrijednost protutijela na topoizomerazu I je bila $108,6 \pm 3,1$ jedinica po mililitru, $44,9 \pm 16,5$ jedinica po mililitru, $22,7 \pm 9,8$ jedinica po mililitru i $11,1 \pm 5,3$ jedinica po mililitru u bolesnika s teškim, umjerenim, blagim zglobnim promjenama i bez zglobnih promjena, kako slijedi. Postoji statistički značajna razlika u razini protutijela na topoizomerazu I između bolesnika bez zglobnih promjena i s umjerenim zglobnim promjenama, a također i između bolesnika bez zglobnih promjena i s teškim zglobnim promjenama ($p < 0,05$). Bolesnici s niskim vrijednostima protutijela na topoizomerazu I (< 15 jedinica po mililitru) su bili u pravilu oni bez zglobnih promjena metakarpofalangealnih i proksimalnih interfalangealnih zglobova odnosno s blagom zahvaćenošću ovih zglobova.

Rezultati prospektivnog istraživanja prikupljeni i raspravljani u ovoj studiji su pokazali da u praćenim bolesnika sa sistemskom sklerozom postoji nedvojbeno pozitivna korelacija između razine protutijela na topoizomerazu I u serumu i težine fleksijskih kontraktura metakarpofalangealnih i proksimalnih interfalangealnih zglobova.

Ključne riječi: sistemska skleroza, protutijela na topoizomerazu I, kontrakture

¹Ordinacija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA IZMEĐU PSORIJATIČNOG I ANKILOZANTNOG SPONDILITISA U MUŠKARACA NA TEMELJU KVANTITATIVNE DERMATOGLIFSKE ANALIZE DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS BETWEEN PSORIATIC AND ANKYLOSING SPONDYLITIS IN MEN USING QUANTITATIVE DERMATOGlyphic ANALYSIS OF DIGITOPALMAR COMPLEX

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić² ♦ Ivo Jajić

Shvaćanje psorijatičnog spondilitisa kao bolesti sui generis, utvrđuje se negdje od 1950-tih godina. Ja-

jjić 1968, zamjećuje odsutnost križobolje i zakočenosti u značajnoj mjeri prema ankiлоzantom spondilitisu, te

slaboj korelaciji između kliničke i radiološke povezanosti u psorijatičnom spondilitisu. Psorijatični spondilitis karakterizira asimetrični sakorilietis, paravertebralna osifikacija, vertebralna fuzija s kalcifikacijom diska i nemarginalni sindezmofti.

U cilju diferencijalne dijagnostike između psorijatičnog (20 bolesnika) i ankilozantnog spondilitisa (40 bolesnika), istražen je dermatoglifski crtež na dlanovima i prstima, te uspoređen sa kontrolnom skupinom od 200 fenotipski zdravih muškaraca iz Instituta za antropologiju u Zagrebu, te obje skkpine bolesnika međusobno.

Ispitane su 22 varijable (broj grebenova na svakom od 10 prstiju, četiri varijable na oba dlana- broj grebenova između triradijusa a-b, b-c i c-d, te atd kut uz četiri izvedene varijable - sveukupni broj grebenova na svakoj ruci prstiju posebno, obje ruke zajedno te obostrani zbroj atd kutova).

Statistički značajne razlike u skupini muškaraca sa psorijatičnim spondilitisom prema kontroli nađene su u 12 varijabli u smislu smanjenja broja kožnih gre-

benova na drugom, trećem, četvrtom i petom prstu desne ruke, te sveukupnom zbroju prstiju desne ruke, zatim na drugom, trećem i petom prstu lijeve ruke, sveukupnom zbroju prstiju lijeve ruke, te atd kutu lijeve ruke, te obostranom zbroju atd kutova i obostranom zbroju svih deset prstiju ruku. Statistički značajne razlike u skupini muškaraca sa ankilozantnim spondilitisom prema kontroli nađene su u pet varijabli u smislu smanjenja broja kožnih grebenova na trećem prstu obostrano, obostanom smanjenju atd kutova i povećanom broju grebenova između triradijusa b-c lijevog dlana. Međusobne razlike između obje bolesti nađene su u sedam varijabli, drugom prstu obostrano, četvrtom desno i petom obostrano, te desnom atd kutu i broju grebenova između triradijusa b-c lijevog dlana.

Zaključno, dermatoglifi bi mogli poslužiti u diferencijalnoj dijagnostici između psorijatičnog i ankilozantnog spondilitisa u muškaraca.

Ključne riječi: dermatoglifi, psorijatični spondilitis, ankilozantni spondilitis, diferencijalna dijagnostika, muški spol

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

PROCJENA RANE DIJAGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI ARTROSONOGRAFIJE ZGLOBOVA ŠAKA U BOLESNIKA S REUMATSKIM TEGOBAMA

THE EVALUATION OF EARLY DIAGNOSTIC VALUE OF ARTHROSONOGRAPHY OF THE HANDS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC SYMPTOMS

Marijana Pervan ♦ Kristina Potočki ♦ Maja Prutki

Cilj istraživanja bilo je procijeniti ranu dijagnostičku vrijednost artrosonografije zglobova šaka u bolesnika s reumatskim tegobama, odnosno dokazati da primjena artrosonografije i kolor doplera šaka omogućuju ranije i preciznije otkrivanje intraartikularnih i periartikularnih promjena.

U trogodišnjem razdoblju ispitivanje je provedeno na 45 ispitanika s kliničkim znakovima reumatskih bolesti te na 15 ispitanika kontrolne skupine. Svima su učinjene standardne snimke obje šake, koje su bile urednog nalaza. Potom je učinjen ultrazvučni pregled svih zglobova obje šake u obje skupine te po potrebi Doppler ultrazvuk pojedinih zglobova. Promjene na zglobovima šaka uočene su na 50,1% zglobova ispitanika s klinički manifestnim tegobama te na 15,6% zglobova ispitanika kontrolne skupine. Dobivenim rezultatima dokazana je visoka osjetljivost ultrazvuka u usporedbi s konvencio-

nalnim snimkama i korelacija kliničkog statusa ispitanika i ultrazvučnih nalaza promijenjenih zglobova.

Ultrazvuk uz upotrebu kolor Dopplera zauzima značajno mjesto u otkrivanju promjena zglobova šaka u ranoj fazi bolesti te na taj način indicira kliničko praćenje bolesnika. Preporuča se učiniti kontrolni ultrazvučni pregled šaka u razdoblju od 6-12 mjeseci, čime se mijenja dijagnostički algoritam.

Ultrazvuk ima značajnu ulogu u dijagnostici reumatskih bolesti. To je metoda koja pokazuje visoku osjetljivost, dostupna je, finacijski povoljna i ne izlaže bolesnike ionizirajućem zračenju. Konvencionalne snimke šaka i nadalje predstavljaju "zlatni standard" u obradi bolesnika zbog dostupnosti, iako su ograničenih dijagnostičkih vrijednosti i izlažu bolesnike ionizirajućem zračenju.

Ključne riječi: artrosonografija, zglobovi šake

INTENZITET BOLI U BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM, POLIARTRITISOM I SPONDILOARTRITISOM

PAIN INTENSITY IN OSTEOARTHRITIS, POLYARTHRITIS AND SPONDYLARTHRTIS PATIENTS

Kristina Kovač Durmiš ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Bojana Dalbelo Bašić ♦ Božidar Ćurković
Porin Perić ♦ Nadica Laktašić-Žerjavić ♦ Iva Žagar ♦ Goran Ivanišević

Funkcionalna sposobnost bolesnika s reumatskim bolestima usko je povezana sa stadijem osnovne bolesti i percepcijom boli. Mjerenje intenziteta boli kao rutinskog dijela kliničke obrade treba biti sastavni dio pristupa reumatskom bolesniku.

Cilj je bio istražiti promjene intenziteta boli te povezanost s pojedinom dijagnozom i funkcionalnim indeksima HAQ i BASFI u hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom osteoartritis (OA), poliartritis i spondiloartritis (SpA).

Bolesnici su tijekom bolničkog liječenja (2 do 14 dana) svakodnevno bilježili intenzitet boli na numeričkoj analognoj skali (0-10) svaka 2 sata. Analiziran je dnevnik boli 98 bolesnika: 43 s poliartritisom, 32 spondiloartritisom i 23 osteoartritisom. U statističkoj analizi korištene su korelacijska i ANOVA analiza te T-test za zavisne uzorke.

Bolesnici s osteoartritisom zabilježili su statistički značajnu višu razinu boli u odnosu na druge dvije skupine (mean=5,97; 4,89 poliartritis, 4,88 spondiloartritis). Ispitujući povezanost s funkcionalnim indeksima dokazana je pozitivna korelacija intenziteta boli i BASFI indeksa u bo-

lesnika sa SpA ($\alpha=0,05$, koef. korelacije=0,59056) te intenziteta boli i HAQ indeksa u bolesnika s OA ($\alpha=0,05$, koef. cijent korelacije=0,69389). Upoređujući jačinu boli prvog i posljednjeg dana hospitalizacije jedino je u bolesnika sa spondiloartritisom došlo do statistički značajnog smanjenja razine boli (mean_{prvi dan}=5,27, mean_{posljednji dan}=4,58, $p=0,02$). Svi bolesnici uključeni u analizu podvrgnuti su medikamentnoj i fizikalnoj terapiji te je na taj način došlo do modulacije osjeta boli. Problem u tumačenju rezultata predstavlja heterogenost dijagnoza i postupaka liječenja unutar pojedine skupine te relativno mali uzorak bolesnika. Iako neki rezultati nisu u skladu s očekivanjem, dobiveni su podaci o smanjenju intenziteta boli u bolesnika sa spondiloartritisom koji bi mogao biti povezan s fizikalnoterapijskim postupcima. Premda izračunata razlika nije značajna za pojedinca, nameće se potreba za novim istraživanjem koje bi obuhvatilo procjenu učinka pojedinih vrsta liječenja na bol, ali i druge parametre poput jutarnje ukočenosti.

Ključne riječi: bol, osteoartritis, poliartritis, spondiloartritis

¹Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

³Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
A. Mihanovića 3 ♦ 10000 Zagreb

⁴Zavod za dentalnu antropologiju ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

OSTEOARTRITIS TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA - KLINIČKA I RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

OSTEOARTHRITIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT - CLINICAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS

Tomislav Badel¹ ♦ Miljenko Marotti² ♦ Ladislav Krapac³ ♦ Jadranka Keros⁴ ♦ Ivan Krolo²

Osteoartritis je opći naziv za lokalizirane degenerativne poremećaje temporomandibularnog zgloba (TMZ),

koji primarno zahvaćaju zglobne površine. Uzrok degenerativnih zglobnih promjena nije u potpunosti objašnjen,

smatra se da nastaju zbog narušene fiziološke mogućnosti prilagodbe, starenja organizma i utjecaja sustavnih čimbenika. Učestalost artritisa TMZ-a raste s dobi, prisutnija je u žena, što je izraženo u populaciji mlađoj od 50 godina. Etiopatogeneza se dijelom temelji na pojačanom opterećenju zglobnih površina. Dolazi do remodelacije, što u početnom stadiju podrazumijeva smanjenje fibrozno-hrskavičnog sloja. Uznapredovala regresivna pregradnja aktivnošću osteoklasta dovodi do stanjenja i perforacije korteksa. Posljedica može biti razvoj degenerativne ciste u meduli kondilne kosti. Propadanjem ciste dolazi do šire erozije i promjene konture kondila. Proliferacijom na rubovima kondila nastaju osteofiti, a gdje nisu stvoreni osteofiti, kost je bez hrskavičnog sloja i potpuno je izbrušena (eburnizirana).

Osteoartritis se smatra inaktivnim degenerativnim stadijem, a glavni simptom uz bol je pucketanje ili krepitacija. Osteoartritis (OA) je aktivni oblik artritisa. Karakteriziraju ga bol, otekline i često ograničena pokretljivost donje čeljust. Uspoređivan je radiološki nalaz artritisa i učestalost klinički utvrđenih znakova i simptoma poremećaja TMZ-a.

Osteoartritis TMZ-a je dijagnosticiran u 16 pacijenata (srednja dob 46,9 godina, 69% žene) u skupini od ukupno 92 pacijenta s poremećajem TMZ-a između 2001. i 2006. Od toga čak 44% pacijenata su bili mlađi od 40 godina. U radiološkoj dijagnostici upotrebljena je magnetska rezonancija kod svih, a kod 25% pacijenata i kompjuterizirana tomografija te rtg-prikaz zgloba. Deplaniranu glavicu kondila imalo je 19% osteoartritičnih zglobova i 22% asimptomatskih zglobova. Sklerozaciju zglobne kvržice imalo je 59% osteoartritičnih zglobova i 28% asimptomatskih zglobova. Sklerozaciju kondila imalo je 16% i osteofita 9% zglobova s osteoartritisom. U jednom simptomatskom zglobu nađena je cista u glavici kondila.

Klinička dijagnostika upotpunjena s radiološkim tehnikama prikaza tvrdih i mekih tkiva korisne su u dijagnosticiranju artritisa TMZ-a.

Nedovoljno se zna o artritisu jer ima znatno manju učestalost u odnosu na poremećaje zglobne pločice (diskopatije) TMZ-a.

Ključne riječi: temporomandibularni zglob, osteoartritis, magnetska rezonancija

Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
OB "Sveti Duh" ♦ Sveti duh 64 ♦ 10000 Zagreb

UTJECAJ STABILIZACIJSKIH VJEŽBI NA BOL I OPĆI FUNKCIONALNI STATUS BOLESNIKA

THE EFFECT OF STABILISATION EXERCISES ON PAIN AND PATIENTS' GENERAL FUNCTIONAL STATUS

Marija Graberski Matasović ♦ Ana Aljinović ♦ Maja Paar Puhovski
Mirka Jakšić ♦ Maja Šafar ♦ Sanda Dubravčić-Šimunjak ♦ Sanja Sarta

Budući je bol izraženi i perzistirajući simptom u osoba s poremećajem lokomotornog sustava koji ih ometa u aktivnostima svakodnevnog života, zanimalo nas je možemo li programom vježbi utjecati na intenzitet boli kao i na opći funkcionalni status bolesnika.

U istraživanje je slučajnim odabirom uključeno 28 žena i 2 muškarca ($x=72,2$ godine, raspon 57-91). Ispitanici su prije početka kao i na završetku programa vježbi ispunili opći funkcionalni COOP WONCA upitnik (u čijem su dijelu odgovorili i na pitanje o intenzitetu boli). Program stabilizacijskih vježbi bio je organiziran pod vodstvom fizioterapeuta dva puta tjedno tijekom šest tjedana.

Evaluirani su rezultati COOP WONCA upitnika s posebnim osvrtom na komponentu o intenzitetu boli

iz upitnika. Zabilježeno je statistički značajno poboljšanje vrijednosti općeg upitnika, kao i smanjenje intenzitet boli ($p<0,05$). Većina ispitanika (26) izjavila je da se osjeća bolje nakon provedenog programa, a samo 4 ispitanika su se osjećala jednako kao i prije programa stabilizacijskih vježbi.

Prikupljeni podaci ukazuju na pozitivan utjecaj stabilizacijskih vježbi i na opće stanje bolesnika i na smanjenje bolne komponente. Stoga smatramo da bi provođenje prilagođenog programa vježbi bilo koristan i ekonomski isplativ način održavanja zadovoljavajućeg funkcionalnog statusa osoba starije dobi u aktivnostima svakodnevnog života.

Ključne riječi: stabilizacijske vježbe, bol, opći funkcionalni status

MJESTO FIZIKALNE TERAPIJE U TRETMANU TEŠKIH FORMI OSTEOARTRITISA KOLJENA

THE ROLE OF PHYSICAL THERAPY IN TREATMENT OF SEVERE FORMS OF OSTEOARTHRITIS OF KNEE

Dževad Džananović¹ ♦ Nedima Kapidžić-Bašić² ♦ Ešref Bećirović¹ ♦ Šahza Kikanović² ♦ Emir Halilbegović² ♦ Asja Hotić Hadžiefendić² ♦ Lejla Aščerić²

Teške forme osteoartritisa (OA) koljena predstavljaju veliki problem za bolesnike, jer znatno ugrožavaju njihovu funkcionalnu sposobnost i kvalitet života, kao i za fizijatre, zbog slabog učinka fizikalne terapije (FT) na pokretljivost koljena.

Cilj rada: Ispitati učinak FT na funkcionalnu sposobnost u bolesnika sa teškom formom OA koljena.

Materijal i metode: Od 60 ispitivanih bolesnika koji su bili na FT zbog OA koljena, izdvojeni su oni sa teškom formom. To su bili bolesnici sa III i IV stadijem strukturnih promjena po Kellgren-Lawrencu, a klinički sa uvećanjem zgloba i ograničenom pokretljivošću. FT je trajala 4 nedjelje. Na prijemu i nakon FT je ispitivana funkcionalna sposobnost sa Womac indeksom, a bol sa Vizuelnom analognom skalom (VAS). Ocijenjen je efekat FT u odnosu na stadij strukturnih promjena na koljenima.

Rezultati: Među ispitivanim bolesnicima je bilo 27 (45%) sa III stadijem i 13 (22%) sa IV stadijem struk-

turnih. promjena po Kellgren-Lawrence skali. Ocjena funkcionalne sposobnosti sa Womac indexom je utvrdila da onesposobljenost progredira sa pogoršanjem strukturnih promjena, tako da je za svaki stadij bila veća. Najveća je u IV stadiju. Efekat FT nije značajno ovisio o stepenu strukturnih promjena, tako da je postignut sličan stepen poboljšanja u svakom stadiju. U tom periodu nije došlo do značajnih promjena u obimu zgloba i obimu pokretljivosti koljena.

Zaključak: Bez obzira što se na fizikalnu terapiju ne poboljšava značajno obim pokreta zgloba, postignuto je značajno poboljšanje funkcionalne sposobnosti i smanjenje bola i u najtežih formi OA koljena. To je razlog da FT ostaje kao terapija izbora za one bolesnike koji iz bilo kojih razloga nisu kandidati za ugradnju totalne endoproteze koljena, kao najboljeg rješenja najtežih formi OA koljena.

Ključne riječi: osteoarthritis koljena, funkcionalna sposobnost, strukturne promjene, Womac indeks

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

ANALGETSKI UČINAK ELEKTROMAGNETOTERAPIJE U BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA - PILOT STUDIJA

ANALGETIC EFFECT OF PULSED ELECTROMAGNETIC FIELDS IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS - PILOT STUDY

Tomislav Nemčić ♦ Frane Grubišić ♦ Simeon Grazio

Osteoarthritis (OA) je najčešća bolest zglobova, od koje boluje više od 15% odraslog pučanstva, a glavna obilježja su bolovi, deformacije i ograničenosti pokreta u zglobovima.

Najčešći zglobovi na kojima se razvija OA su koljena (50%), a vodeći simptom bolesti je bol. Podaci iz literature sugeriraju moguću učinkovitost elektromagnetoterapije (EMT) u liječenju OA i to pogla-

vito studije na animalnim modelima koje su pokazale bolest-modificirajući učinak EMT. Brojne studije provedene sa ciljem utvrđivanja učinkovitosti EMT u različitim bolestima kosti i zglobne hrskavice dovele su do prijepornih rezultata.

Cilj rada bio je utvrditi analgetski učinak EMT u bolesnika s OA koljena pomoću jednostruko slijepog, placebo kontroliranog kliničkog istraživanja.

U istraživanje su uključena 32 bolesnika s OA koljena, srednje životne dobi $60,69 \pm 8,83$ godina i prosječnim trajanjem simptoma $6,52 \pm 6,45$ mjeseci. Bolesnici su metodom slučajnog odabira podijeljeni u dvije skupine od po 16 bolesnika: terapijsku skupinu koja je primala EMT (6 mT; 12 Hz; 30 min.) i kontrolnu skupinu koja je primala EMT- placebo. Svi su bolesnici proveli vježbe za snaženje kvadricepsa. Obje skupine ispitanika primile su 20 tretmana EMT ili placebo. Prije početka terapije, neposredno nakon završetka terapije i mjesec dana po završetku terapije bolesnici su ocjenili bol na vizualnoj analognoj skali (VAS) (0 do 100 mm) te ispunili Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) upitnik (Likert-ova ljestvica).

Prije tretmana prosječna vrijednost na VAS bila je $53,38 \pm 20,60$ mm, dok je prosječna vrijednost

na WOMAC podskali za bol iznosila $2,03 \pm 0,82$. Niti na WOMAC upitniku niti na njegovom podtestu za ispitivanje boli nisu dobivene statistički značajne razlike između terapijske i kontrolne skupine. Nakon 20 procedura WOMAC podtest za bol: $t=0,623$; $df=30$; $p>0,5$; ukupni rezultat na WOMAC upitniku $t=0,66$; $df=30$; $p>0,5$). Isto tako, nije dobivena statistički značajna razlika na rezultatima VAS boli ($t=-0,426$; $df=30$; $p>0,5$).

EMT nije imala statistički značajan analgetski učinak u bolesnika s OA koljena. Moguće da je uzrok tome premali broj ispitanika, zbog čega niz nesistematskih varijabilnih čimbenika može zamaskirati razlike među skupinama, ako one postoje. Stoga je potrebno provesti istraživanje koje bi uključilo veći broj bolesnika.

Ključne riječi: elektromagnetoterapija, osteoartritis koljena, bol

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju - Daruvarske toplice ♦ Julijev park 1 ♦ 43500 Daruvar

MANUALNA TERAPIJA I INTRAMUSKULARNA STIMULACIJA U LIJEČENJU KRONIČNE BOLI MIŠIČNOKOŠTANOG SUSTAVA

MANUAL THERAPY AND INTRAMUSCULAR STIMULATION IN CHRONIC PAIN TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM

Božidar Egić ♦ Zlatica Vezmar ♦ Zorica Pekić-Husak ♦ Stojanka Lukačin

Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (WHO). Može biti akutna i kronična. Akutna bol nastaje zbog specifičnog uzroka i njeno liječenje obično ne predstavlja problem, dok kronična predstavlja terapijski problem iz nekoliko razloga. Osnovni je razlog što joj se najčešće ne nalazi uzrok. Drugi važan problem je pojava uz željeno i neželjeno djelovanje uslijed dugotrajne primjene medikamenata. S obzirom da 16% bolesnika u ordinaciji opće prakse dolazi zbog bolova lo-

komotornog sustava, a 6-10% postaju kroničari (Janda), za našu struku problem postaje još veći. Kada se iscrpe sve metode zvanične medicine, a ne dobije se zadovoljavajući rezultat, pacijentima se nude (stoje na raspolaganju) brojne alternativne metode. Koje od njih i kada primijeniti u liječenju bola lokomotornog sustava, a da za to imamo opravdanje i znanstvenu potvrdu, bit će prikazano u radu.

Ključne riječi: liječenje, alternativne metode, bol, lokomotorni sustav

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice ♦ Gajeva 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

NAŠA ISKUSTVA U PRIMJENI LOKALNIH INFILTRACIJA POD KONTROLOM ULTRAZVUKA U BOLESTI MIŠIČNOKOŠTANOG SUSTAVA

OUR EXPERIENCES IN ULTRASOUND-CONTROLLED APPLICATION OF LOCAL INFILTRATIONS IN MUSCULOSKELETAL DISEASES

Rajko Pavlović ♦ Stanko Belina ♦ Nadica Jačmenica ♦ Darija Granec

U razdoblju od 6. mj. 2006. do 6. mjeseca 2007. godine aplicirali smo ukupno 60 lokalnih infiltracija

(rezultati su praćeni u 56 pacijenata), pod UZV kontrolom (Depo-Medrol 20-40 mg, Lidocain 1% 1-2 ccm). U

procjeni bola je korištena VAS, a rezultati u odnosu na poboljšanje su ocjenjivani semikvantitativno ocjenama 1-5. Kod sindroma karpalnog kanala praćena je i jačina stiska šaka u barima mjerena vigorimetrom, a kod infiltracija u pojedine zglobove šake i otekline. Rezultati su zabilježeni 14 dana iza infiltracije osim sindroma karpalnog kanala, nakon 4 tjedna. Infiltracije nisu ponavljane. Prema anatomskim regijama mjesta infiltracija su bila sljedeća: Rame: 23 infiltracije. 12 tetiva m. supraspinatosa, 5 subakromijalni burzitis, 4 tetiva m. bicepsa, 2 tetiva m. supskapularisa. Karpalni kanal: 12 infiltracija. Svi prema EMNG nalazu su imali jasnu kompresiju, a prema UZV-u jasne morfološke promjene n. medijanusa (kompresija, edem). Ocjena boli i funkcija uvijek u potpunosti ne koreliraju. Troje pacijenata se nakon infiltracije odlučilo za operativno liječenje. Zabilježena je jedna komplikacija u smislu mehaničkog tendinitisa fleksora prstiju koja se nakon terapije potpuno povukla.

Šaka, ručni zglob: ukupno 15. Tendovaginitis fleksornih tetiva prstiju 5, tendovaginitis extenzornih tetiva prstiju 2, PIP zglob 3, karpus 2. Tenosinovitis De Quervain 3. Gležanj: reumatoidni artritis 1, peritendinitis Ahilove tetive 1. Lakat: radijalni epikondilitis 4. Koljeno: lokalna infiltracija u RA 1, punkcija kod eksudativnog kroničnog sinovitisa i aplikacija kortikosteroida 2, aplikacija viskopsuplementa 1. Rezultati su prikazani u tablici.

Naša iskustva i rezultati govore u prilog stava da se korištenjem UZV-a podiže razina kvalitete davanja lokalnih infiltracija, prije svega zbog objektiviziranja kliničke dijagnoze te davanja lijeka u tkivo pod kontrolom oka. Time se komplikacije smanjuju na najmanju moguću mjeru. Naglašavamo povoljne učinke u svakodnevnoj kliničkoj praksi zbog interdisciplinarnog pristupa stručnaka različitih profila, u našem slučaju radiologa i fizijatra - reumatologa.

Ključne riječi: lokalne infiltracije, ultrazvuk

Ocjena	Rame br. (%)	Karpalni kanal		Šaka	De Quer.	Lakat	Gležanj	Koljeno
		bol	stisak					
1 nedovoljno	1 (4,55)	2 (18,8)	2 (20)			1		
2 dovoljno	4 (18,18)	2 (18,8)	3 (30)					1
3 dobro	6 (27,27)	3 (27,27)	2 (20)	3 (42,31)		1	1	
4 vrlo dobro	5 (22,23)	2 (18,8)	1 (10)	2 (15,38)			1	
5 odlično	6 (27,27)	2 (18,8)	2 (20)	6 (46,15)	3	1		
Ukupno	22	11	10	11	3	3	2	4

Clinica del Dolor de Barcelona ♦ Institut de Columna Vertebral
Pg. Bonanova 51-53 ♦ 08017 Barcelona ♦ Španjolska

ISKUSTVA S BUPRENORFINOM (TRANSTEC®) U LIJEČENJU MIŠIĆNOKOŠTANE BOLI U AMBULANTI ZA BOL U BARCELONI EXPERIENCES WITH BUPRENORFINE (TRANSTEC®) IN TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL PAIN IN DISPENSARY FOR PAIN IN BARCELONA

Tomislav Kranjčec ♦ Carmen Pichot Pla

Upotreba opioidnih lijekova u terapiji nemaligne kronične boli u srednjim dozama pokazuje značajno smanjenje bolne komponente i samim time poboljšanje kvalitete života osoba koje pate od nemaligne kronične boli.

Pravilnim prepisivanjem, češćom i striktnom kontrolom kao i odabirom načina aplikacije pojedinog opioidnog pripravka možemo smanjiti neželjene nuspojave i time približiti primjenu opioidnog pripravka prihvatljivom kako za pacijenta tako i za liječnika.

Realizirane kliničke studije pokazuju opravdanost primjene opioidnih lijekova u terapiji kronične boli i iako još nema jedinstvenog konsenzusa za propisivanje opi-

oida u terapiji nemaligne kronične boli.

Jedan od pripravaka za čije se prepisivanje često odlučujemo u Klinici za bol Barcelona tretirajući nemalignu kroničnu bol naročito u pacijenata koji uzimaju više lijekova dnevno, je i Transtec, analgetski flaster buprenofrina.

Jednostavan način aplikacije i doziranja, bolja tolerancija i manje nuspojave naročito u pacijenata starije životne dobi, kao i ublažavanje neuropatske boli značajni su faktori za prepisivanje Transteca u liječenju srednje do vrlo jake nemaligne kronične boli.

Ključne riječi: opioidi, kronična nemaligna bol, nuspojave, doziranje, Transtec

LIJEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA KOMBINIRANOM TERAPIJOM S METOTREKSATOM TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS USING COMBINED THERAPY WITH METOTREXATE

Sylejman Rexhepi¹ ♦ Mjellma Rexhepi²

U dvogodišnjoj studiji, u Reumatološkom odjelu Kliničkog Univerzitetskog Centra Kosova i u privatnoj klinici "Rheuma" u Prištini istraživana je aplikacija DMARDima - kombinirane terapije s Metotreksatom (tjedna aplikacija tabletama od 15 mg), dnevna terapija tabletama Sulfasalazina od 2 grama i tabletama Hydroxychloroquin od 400 mg u bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA). U prvoj skupini (I) istraživali smo 20 bolesnika (18 žena i 2 muškaraca) liječenih s metotreksatom (MTX) i u drugoj skupini (II) 20 bolesnika (16 žena i 4 muškaraca) liječenih s MTX, Sulfasalazinom (SSZ) i hydroxychloroquinom (HCQ). Dijagnoza RA postavljena je na osnovu dijagnostičkih kriterija American Rheumatism Association (ARA). Cilj rada je bio uspoređivanje rezultata liječenja između I i II skupine bolesnika, uz praćenje laboratorijskih pretraga, subjektivnih i objektivnih parametara, i neželjenih učinaka. Bolesnici I i II skupine pripadali su dobi (23-72 odnosno 21-69 godine) sa srednjim vrednostima 46 odnosno 45 godina. Srednja vrijednost jutarnje zaočuenosti zglobova u I. i II. skupini bila je 69,5 odnosno 73 minuta na početku liječenja dok je na kraju liječenja bila 26 odn. 21 minuta ($p < 0,01$). Srednja vrijednost stiska šaka prije liječenja bila je 67 odn. 62 mm, dok je poslije liječenja bila 85 odn. 92 mm ($p < 0,01$). Bol u bolesnika I i II skupine bila je prisutna u svih, dok je

poslije liječenja bila promijenjena, tako da je bez boli bilo 5 odn. 9 bolesnika, s blagom boli 13 odn. 10 bolesnika, dok je s užasnim bolovima bilo 2 odnosno 1 bolesnik. Srednja vrijednost otekline u PIP zglobovima u I i II skupini u početku liječenja bila je 70 odn. 67 mm, dok je poslije liječenja bila 68 odn. 62 mm. Srednja vrijednost sedimentacije eritrocita prije liječenja bila je 33 odn. 38, dok je poslije liječenja bila 19 odn. 14. Pozitivan nalaz reumatoidnoga faktora nađen je u 15 odn. 17 bolesnika. Poslije liječenja smanjen je titar u 2 nasuprot 4 bolesnika, dok u ostalih vrijednosti titra nisu bili promijenjeni. Poslije liječenja s DMARDima nađeni su nepoželjni učinci: leukopenija u 2 odn. 3 bolesnika, dok su dvije skupine po jedan bolesnik imali proteinuriju, trombocitopeniju i svrbrž, dok su I i II skupini u dva bolesnika manifestirane gastrointestinalne smetnje: nauzeja, povraćanje i epigastrična bol, u II skupini proljev, rush i blaga alopecija. Na temelju rezultata studije možemo zaključiti naznačenu efikasnost kombinirane terapije DMARDima uspoređujući sa skupinom koja je koristila samo MTX u bolesnika s reumatoidnim artritismom. Kombinirana terapija je utjecala na poboljšanje kliničke slike, laboratorijskih parametara, na aktivnost bolesti i poboljšanje kvalitete života.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, DMARDi

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

NAJČEŠĆE OPAŽENE NUSPOJAVE ANTI-TNF α LIJEKOVA - NAŠA ISKUSTVA MOST FREQUENT SIDE EFFECTS OF ANTI-TNF α THERAPY - OUR EXPERIENCE

Daniela Marasović Krstulović ♦ Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Dijana Perković ♦ Mislav Radić

Primjena anti-TNF lijekova u svijetu dovela je do dramatskog poboljšanja kod svih bolesnika s upalnom reumatskom bolešću, a naročito onih s visokom aktivnosti bolesti. U Hrvatskoj primjena ovih lijekova rezervirana je samo za bolesnike s visoko aktivnom bolešću

refrakterne na sve DMARD-ove, njihovu kombinaciju ili zbog nepodnošljivosti istih. U našoj ustanovi primijenjena su u zadnjoj godini dana sva tri u Hrvatskoj dostupna anti-TNF-a na ukupno 16 bolesnika (2 su bila na 2 anti-TNF lijeka): infliksimab (12 bolesnika), ada-

limumab (3 bolesnika) i etanercept (3 bolesnika). Sva tri su pokazala otprilike podjednak učinak na aktivnost bolesti, smanjenje DAS 28 >3,0 u odnosu na početnu vrijednost, ali smo imali različitu pojavnost nuspojava. Svi su bolesnici istodobno liječeni malom dozom glukokortikoida koja je kod nekih i potpuno isključena te Metotrexatom u onih koji su ga podnosili.

Kod dvoje bolesnika na infliksimabu imali smo ozbiljne recidivirajuće uroinfekcije zbog kojih smo nakon 3. ciklusa bili prisiljeni prekinuti terapiju, kod dvoje bolesnika razvio se septički artritis u dva navrata, par dana po infuziji infliksimaba, nakon čega smo također prekinuli terapiju. Kod jednog se nakon druge infuzije infliksimaba razvila difuzna eritroderrmija s hipertenzivnom reakcijom što je zahtijevalo parenteralnu primjenu antihistaminika i kortikosteroida. Što je bio i razlog prekida terapije infliksimabom te primjene drugog anti-TNF-a.

Kod bolesnika liječenih adalimumabom nismo opazili značajnijih nuspojava. Kod jedne je bolesnice nakon godinu dana pod terapijom došlo do egzacerbacije RA što smo proglasili sekundarnom neučinkovitošću lijeka te smo u razmatranju prebacivanja na drugi anti-TNF.

Kod troje bolesnika na etanerceptu značajnijih nuspojava nismo opazili izuzev lokalnog crvenila i infiltracije na mjestu supkutane injekcije lijeka u jedne bolesnice i to prilikom svake aplikacije. Promjena se pojavila na primjenu lokalnog antihistaminika.

Još jednom treba naglasiti da je najveći broj ovih najtežih bolesnika s upalnom reumatskom bolesti liječen infliksimabom (dvostruko od preostala dva zajedno) pa je i očekivano veći broj neželjenih događaja kod ovog anti-TNF lijeka.

Ključne riječi: anti-TNF lijekovi, nuspojave

¹Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

ANALIZA SKLONOSTI BOLESNIKA UZIMANJU BISFOSFONATA JEDNOM MJESEČNO - ISTRAŽIVANJE PROMO

PATIENTS PREFERENCE FOR MONTHLY BISPHOSPHONATE - PRELIMINARY RESULTS OF PROMO STUDY

Darko Kaštelan¹ ♦ Blaženka Miškić ♦ Petar Lozo ♦ Doris Stamenković ♦ Željka Kolak
Jasminka Milas ♦ Velimir Altabas ♦ Nenad Bičanić ♦ Zoran Vučinović ♦ Sandi Tešanović

Iako su bisfosfonati lijekovi koji se najviše koriste u liječenju osteoporoze, neodgovarajuća suradljivost bolesnika pri liječenju uslijed specifičnog načina uzimanja lijeka, kao i zbog nuspojava od strane gornjeg dijela probavnog sustava, uvelike umanjuje učinak ovih lijekova. Pojava ibandronata, aminobisfosfonata novije generacije, omogućila je produženje vremenskog intervala između dvije doze lijeka s ciljem poboljšanja suradljivosti bolesnika. Stoga je u lipnju 2007. godine pokrenuto istraživanje PROMO (od engl. Preference for Once Monthly bisphosphonate) kojem je primarni cilj bio odrediti sklonost bolesnika pojedinom režimu (tjedni ili mjesečni) uzimanja bisfosfonata.

PROMO je prospektivno, multicentrično, šestomjesečno istraživanje u koje je, u deset istraživačkih centara (Zagreb 2, Rijeka 2, Slavonski Brod, Zadar, Osijek, Vinkovci, Split i Dubrovnik), uključeno 257 žena s postmenopauzalnom osteoporozom koje su 6 ili više mjeseci liječene tjednim pripravkom bisfosfonata. Sve ispitanice su ispunile upitnik kojim su, između ostalog, iskazale svoju sklonost pojedinom režimu uzimanja lijeka, te razloge svojeg izbora. Isti upitnik ispitanice će ispuniti i 6 mjeseci

nakon uključivanja u istraživanje. Dizajn upitnika nalikuje onom koji je već korišten u sličnim istraživanjima sklonosti bolesnika pojedinom obliku bisfosfonata.

Od ukupnog broja ispitanica njih 34 (9,7%) nije dalo prednost niti jednom od režima uzimanja lijeka, dok je njih 232 (90,3%) iskazalo svoju sklonost jednom od njih. Od toga, 198 (85,3%) ispitanica odabralo je uzimanje lijeka jednom mjesečno, a 34 (14,7%) jednom tjedno ($p < 0,001$). Kao razlog zbog kojeg su izabrale uzimanje lijeka jednom mjesečno 63,1% ispitanica navelo je da to odgovara njihovom načinu života, 49,5% da im je važno da što rjeđe uzimaju lijekove, a 25% da tako lakše kontroliraju redovitost uzimanja terapije (ispitanice su imale mogućnost navesti više odgovora).

Bolesnice s postmenopauzalnom osteoporozom sklonije su uzimati bisfosfonat jednom mjesečno nego jednom tjedno. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,001$). Prikazani rezultati su preliminarni budući da je uključivanje u istraživanje još u tijeku, a niti jedna od ispitanica nije učinila završnu vizitu (istraživanje započeto u lipnju 2007.).

Ključne riječi: bolesnici, osteoporoza, bisfosfonati

UTJECAJ VAŽNOG MEDIJSKOG DOGAĐAJA NA POVEĆANJE BROJA LIJEČNIČKIH PREGLEDA RAMENA

THE INFLUENCE OF AN IMPORTANT MEDIA EVENT ON THE INCREASE IN NUMBER OF MEDICAL EXAMINATIONS OF SHOULDER

Vjekoslava Amerl Šakić ♦ Davorin Šakić

Dugogodišnji političar I.R. zbog bolova u desnom ramenu u prosincu 2006. godine obratio se ortopedu N.Č., koji je dijagnosticirao smrznuto rame. Liječenje fizikalnom terapijom nije dalo rezultate, a bolovi su postajali sve jači i pored analgetika. Da se radi o karcinomu, I.R. je upozorio neurokirurg J.P. još 27. siječnja 2007., a ta je dijagnoza potvrđena tri dana kasnije u klinici u Münchenu. Tada učinjenim pretragama utvrđeno je da se izrazito maligni oblik karcinoma lijevog bubrega proširio i na mišićno tkivo desnog ramena. Svi su mediji u Hrvatskoj prenijeli ovu vijest. Nakon odstranjenja lijevog bubrega i metastaze u desnom ramenu, započeto je liječenje inhibitorom tirozin kinaze uz zračenje desnog ramena. Prvotno je došlo do poboljšanja općeg stanja, no kontrolnim pregledom utvrđeno je daljnje širenje bolesti uz pojavu metastaza u mozgu. U dva navrata provedeno je liječenje gama-nožem, ali stanje se bolesnika unatoč primijenjenom liječenju trajno pogoršavalo s pojavom novih metastaza, te je preminuo u dobi od 63 godine u noći 29. travnja 2007. u 3.05 u KBC-u Zagreb. Vijest o njegovoj smrti prenijele su i vodeće svjetske agencije i mediji.

Od prvih vijesti o atipičnom tumoru ramena do zadnje o smrti značajnog političara uočeno je povećanje broja pregleda pacijenata s bolnim ramenom kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ortoped N.Č. je izjavio da ga pacijenti, koji dolaze s bolovima u ramenu, svakodnevno pitaju imaju li bolest od koje je bolovao hrvatski političar.

Kako bi objektivizirali uočene podatke o broju bolesnika pregledanih pod šifrom bolnog ramena u razdoblju od 1. veljače do 30. travnja 2007. usporedili smo ih s podatkom o broju bolesnika u istom razdoblju 2006. godine uz pomoć Bolničkog informatičkog sistema KB Dubrava. U razdoblju od 1. veljače do 30. travnja 2006. pregledano je 138, a u istom razdoblju 163 bolesnika sa šifrom bolesti M 75. Uočeno je povećanje od 25 pregleda ili za 18,12% više u odnosu na 2006. godinu.

Bolest političara i njegovo liječenje izvan Hrvatske potaknulo je pitanje utjecaja medija na odnos prema zdravlju građana Hrvatske. Kao što se iz ovog istraživanja vidi naši sugrađani reagiraju na objavljene poruke u medijima povećanim pritiskom na liječnike u primarnoj zaštiti da im zbog sličnih simptoma daju uputnice za preglede u specijalista ortopeda i fizijatra.

Razlike se mogu protumačiti brojem ambulanti, naime, svakodnevno u KB Dubrava rade tri fizijatrijske i jedna ortopedska ambulanta. Razlika između ambulanti nije statistički značajna ($p=0,9863$).

Ključne riječi: medijski događaj, pregled, rame

Tablica. Broj pregleda po ambulantom KB Dubrava

Ambulanta	2006.	2007.	Ukupno
Fizijatrijske	93	110	203
Ortopedska	45	53	98
Ukupno	138	163	301

Hi kvadrat=0,0001 D.F.=1 $p=0,9863$

¹Klinički odjel za reumatologiju, imunologiju i alergologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

²Odjel za dermatovenerologiju ♦ Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

³Ordinacija opće medicine "dr. Tomislav Prus" ♦ Školska b.b. ♦ 31431 Čepin

KOEGZISTENCIJA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA I PSORIJAZE COEXISTENCE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PSORIASIS

Višnja Prus¹ ♦ Jasminka Milas-Ahić¹ ♦ Zlatica Jukić² ♦ Dražen Bedeković¹ ♦ Tomislav Prus³

Koegzistencija sistemskog eritemskog lupusa i psorijaze opisuje se u literaturi relativno rijetko.

Pratili smo 15 bolesnika sa znacima lupusa i psorijaze.

U 13 je psorijaza prethodila pojavi lupusa, a u 2 se bolesnika javila naknadno. U 7 bolesnika radilo se o sistemskom eritemskom lupusu i psorijazi, u 5 je dijagnosticirana psorijatična artropatija sa znacima nekompletnog lupusa. U 2 bolesnika radilo se o psorijazi uz naznačenu fotosenzibilnost i pozitivne serološke markere za lupus. U jedne bolesnice lupus je bio dio slike MCTD uz egzacerbaciju psorijaze vjerojatno u sklopu paraneoplastičnog sindroma. Udruženost ova dva entiteta otvara brojna pitanja poglavito u odabi-

ru adekvatne terapije u rizičnih fotosenzibilnih osoba s psorijazom, kao i u izboru temeljne terapije i primjene sistemskih kortikosteroida u liječenju psorijatične artropatije.

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom rizični faktor za pojavu psorijaze u predisponiranih osoba predstavlja terapija hidroklorokinom. Kao terapija izbora u ovih bolesnika je liječenje metotreksatom.

Ključne riječi: SLE, psorijaza, koegzistencija

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

KOINCIDENCIJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA I ANKILOZATNOG SPONDILITISA U BOLESNIKA S PSORIJAZOM - PRIKAZ BOLESNIKA

OVERLAP OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS IN A PATIENT WITH PSORIASIS - CASE REPORT

Nadica Laktašić-Žerjavić ♦ Iva Žagar ♦ Đurđica Babić-Naglić
Božidar Ćurković ♦ Porin Perić ♦ Kristina Kovač Durmiš

Psorijatični artritis (PsA) i ankiлоzantni spondilitis (AS) predstavljaju dvije jasno definirane kronične upalne reumatske bolesti koje po svojim obilježjima spadaju u skupinu seronegativnih spondiloartropatija (SpA).

SpA karakteriziraju upalne promjene aksijalnog skeleta, perifernih zglobova, entezitis te izvanzglobne manifestacije bolesti kao što su kožne promjene, uveitis, promjene na srcu i aorti. Usprkos sličnostima postoje i jasne razlike između AS i PsA.

AS karakterizira predominantno zahvaćanje aksijalnog skeleta uz simetričnost promjena na kralježnici, a od zglobova najčešće zahvaća korijenske zglobove. Psorijatični artritis predominantno zahvaća periferne zglobove uz različit zglobni uzorak, a promjene na aksijalnom skeletu su asimetrične i često diskontinuirane. PsA je povezan s psorijazom.

Obje bolesti se povezuju s prisutnošću antigena tkivne podudarnosti B27, no ta je povezanost znatno čvršća u AS. Smjernice za medikamentozno liječenje u AS i PsA se razlikuju.

U radu je prikazan bolesnik s istovremenom prisutnošću obje bolesti. Prema našim spoznajama do sada u literaturi nije objavljen slučaj koincidencije PsA i AS.

U radu je prikazan 69 godišnji bolesnik s anamnezom upalne križobolje od 20-te godine života uz postupni gubitak pokretljivosti cijele kralježnice. Unazad 6 godina je nastupila istovremena pojava simetrič-

nih artralgijska šaka i stopala te kožne psorijaze. Unazad 6 mjeseci po prvi puta pojava perzistentnog daktilitisa šaka i stopala radi čega je upućen na reumatološku obradu i liječenje. Kliničkim pregledom utvrđene su opsežne psorijatičke promjene po koži, tipično pogrbljeno držanje uz izgubljenu pokretljivost cijele kralježnice te daktilitis 3. do 5. prsta lijeve šake i 2. do 4. prsta desnog stopala.

Dijagnostičkom obradom utvrđena je visoko ubrzana SE 78 mm/h, visoko pozitivan RF 166 IU/ml, pozitivan HLA B27 antigen, a radiološki na kralježnici i sakroilijakalnim zglobovima verificirane promjene tipične za terminalnu fazu AS a na šakama i stopalima promjene tipične za PsA.

Na osnovi svega postavljena je dijagnoza preklapanja AS i PsA. Obzirom na periferni artritis po tipu PsA započeta je diferentna terapija metotreksatom.

Iako AS i PsA predstavljaju najznačajnije predstavnike SpA, odnosno posjeduju zajednička obilježja, smatramo da se u bolesnika može sa sigurnošću postaviti dijagnoza istovremene prisutnosti ove dvije bolesti. Navedena distinkcija je važna radi terapijskog pristupa perifernom artritisu pa je obzirom na dijagnozu PsA prvi lijek izbora bio metotreksat.

Iako klinička i radiološka obilježja bolesnika jasno upućuju na SpA u daljnjem praćenju i liječenju bolesnika treba uvažiti i pozitivnost RF.

Ključne riječi: ankiлоzantni spondilitis, psorijatični artritis, radiološke karakteristike, prikaz bolesnika

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za kliničku citologiju i citometriju

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

³Klinika za neurokirurgiju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

⁴Ginekološka poliklinika "Dr. Vesna Harny" ♦ Dankovečka cesta 1a ♦ 10000 Zagreb

ANKILOZANTNI SPONDILITIS - PRIKAZ BOLESNIKA

ANKYLOSING SPONDYLITIS - CASE REPORT

Mirko Škoro¹ ♦ Dragica Soldo-Jureša¹ ♦ Marija Škoro²
Magdalena Karadža⁴ ♦ Ivan Škoro³ ♦ Ljubica Matijević-Mašić¹

Ankilozantni spondilitis je teška, upalna kronična reumatska bolest koja često dovodi do teškog invaliditeta, ako se na vrijeme ne otkrije i započne energično liječiti. Boluju uglavnom mlađi ljudi. Muškarci češće boluju od žena skoro pet puta. Bolest se javlja u 90% osoba kod kojih je nađen HLA B27 antigen. Psihički stres, teški fizički rad, rad u vlazi i hladnoći pogoduje pojavi bolesti. Bolest se godinama "vuče" kao križobolja. Prosjek postavljanja dijagnoze od početka bolesti do sigurne dijagnoze u Hrvatskoj je 7,5 godina. Bolest vrlo često počinje podmuklo, tiho - jutarnjom križoboljom, na koju bolesnik ne obraća pozornost. Tek kada se pojavi temperatura i smetnje s očima, kao i periferni artritis bolest se prepoznaje i započinje liječenje. Takav je bio i naš bolesnik. Prije sedam godina primljen je na plućni odjel naše Klinike, a nakon konzilijarnog pregleda premješten je na naš odjel. Kod prijema je bio visoko febrilan. Imao je otekline nožnih zglobova kao i ručnih zglobova. Sakroileitis je bio u II. stadiju: erozivni sakroileitis s tendencijom premoštenja. Jutarnja križobolja bila je najraniji simptom.

RTG cijele kralježnice i SI zglobova, kao i iridocyclitis, periferni artritis, HLA B27 pozitivnost te okoštavanje ligamenta flava sa čestim uretritisima bili su dovoljni za dijagnozu. Liječenje je započeo pulsnom dozom metilprednisonolona, zatim Metotreksatom i Aravom. Tako je liječen pet godina. Uspjeh liječenja je bio skroman. Tek primjenom bioloških lijekova - infliksimabom kojeg je počeo primati u rujnu 2006. godine nastupilo je poboljšanje. Infliksimab je dobivao prema protokolu. Sada je na osmoj dozi infliksimaba od 400 mg. Osjeća se dobro. Bolest je zaustavljena. Nema artritisa. Sedimentacija se normalizirala. Bolesnik je u punoj radnoj kondiciji.

Dijagnozu ankilozantnog spondilitisa treba postaviti što ranije. Ne čekati dok se pojave svi kriteriji bolesti, jer tada može biti već kasno. Terapije od početka treba biti energična, redovita. Primjenom novih bioloških lijekova dobili smo nove, vrlo snažne, učinkovite lijekove za liječenje ankilozantnog spondilitisa.

Ključne riječi: ankilozantni spondilitis, prikaz bolesnika

¹Klinika za pedijatriju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Šalata 4 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za ortopediju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Šalata 6-7 ♦ 10000 Zagreb

³Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

AVASKULARNA NEKROZA KOSTI I MULTIFOKALNI OSTEOMIJELITIS U DJEVOJKE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

AVASCULAR NECROSIS OF BONE AND MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS IN A YOUNG FEMALE PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Lana Tambić-Bukovac¹ ♦ Marija Jelušić¹ ♦ Mandica Vidović¹ ♦ Tomislav Đapić² ♦ Kristina Potočki³

Avaskularna nekroza kosti (AVN) rijetka je mišićnokostana komplikacija u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE). Loše vaskularizirana kost predisponirajući je čimbenik u nastanku osteomijeliti-

sa, no vrlo rijetko se opisuje istovremeni nastanak AVN i upale kosti u bolesnika sa SLE.

Prikazujemo djevojku u dobi od 17 god. koja je primljena u našu Kliniku u lipnju 2006 g. s anamnezom

poliartralgijske, vrućice, glavobolje i osipa na licu unazad 3 tjedna. Na temelju ACR kriterija postavljena je dijagnoza SLE i započeto liječenje metilprednizolonom (2 mg/kg). Budući da nije došlo do zadovoljavajućeg kliničkog i laboratorijskog odgovora, u terapiju su uvedeni i hidroksiklorokin i azatioprin, uz polaganu smanjenje doze metilprednizolona na 0,5 mg/kg/d. Nakon tri mjeseca djevojka je ponovno primljena zbog bolova u desnom koljenu i mišićima, opće slabosti, te povišenih upalnih laboratorijskih parametara. Imunološki testovi za SLE su bili u granicama normale. Četvrti dan boravka postaje visoko febrilna uz izrazitu oteklinu i bol desne potkoljenice. Učinjena je obrada, te je na MRI postavljena dijagnoza bilateralne tibijalne AVN, osteomijelitisa distalnog femura i proksimalne tibije desno. Učinjena je biopsija i drenaža distalnog dijela desnog femura i desnog koljena, a kulturom je potvrđen *Staphylococcus aureus* kao uzročnik upale. Zbog teških nuspojava na klindamicin i ciprofloksacin, terapija je promijenje-

na u rifampicin i kloksacilin. Doza metilprednizolona je postupno smanjena na 0,2 mg/kg, a azatioprin je ukinut. Trenutačno je SLE u potpunoj kliničkoj i laboratorijskoj remisiji, a također nema kliničkih znakova infekcije.

Opisali smo tešku komplikaciju u bolesnika sa SLE, za koju se smatra da je posljedica visokih doza kortikosteroida, koji su doveli do infekcije osteoartikularnog tkiva sa slabim odgovorom na terapiju. U razdoblju od 1995. do 2006. god. na našem Odjelu dijagnosticirano je 54 bolesnika sa SLE-om, ali ovo je prvi slučaj AVN s teškim multifokalnim osteomijelitisom. Svi bolesnici su liječeni visokim dozama kortikosteroida, no niti jedan nije razvio AVN. Mišljenja smo da postoje i drugi čimbenici, kao npr. genski defekti ili neki drugi okolišni čimbenici, koji zajedno s oštećenjem funkcije T-limfocita u SLE mogu pridonijeti pojavi multifokalne AVN i osteomijelitisa u tih bolesnika.

Ključne riječi: avaskularna nekroza kosti, osteomijelitis, sistemski eritemski lupus, prikaz bolesnika

- A** Velimir Altabas 105
Ana Aljinović 100
Vjekoslava Amerl Šakić 106
Branimir Anić 72,85
Drago Antić 96
Lejla Aščerić 101
- B** Đurđica Babić-Naglić 32,99,107
Tomislav Badel 99
Fahir Baraković 96
Ešref Bećirović 101
Dražen Bedeković 106
Stanko Belina 102
Nenad Bičanić 105
- C** Miljenko Cvjetičanin 97
- Ć** Božidar Ćurković 24,99,107
- D** Bojana Dalbello Bašić 99
Sanda Dubravčić-Šimunjak 100
Davorka Dušek 58
- Dž** Fejzo Džafić 96
Dževad Džananović 101
- Đ** Tomislav Đapić 108
- E** Božidar Egić 102
- F** Mira Fingler 74
- G** Zoja Gnjidić 75
Marija Graberski Matasović 100
Darija Granec 102
Simeon Grazio 37,77,89,101
Frane Grubišić 101
- H** Alma Hajdarović 96
Emir Halilbegović 101
Miroslav Harjaček 11
Asja Hotić Hadžiefendić 101
- I** Goran Ivanišević 99
- J** Nadica Jačmenica 102
Ivo Jajić 97
Zrinka Jajić 97
Mirka Jakšić 100
Marija Jelušić 108
Zlatica Jukić 106
- K** Nedima Kapidžić-Bašić 96,101
Magdalena Karadža 108
Darko Kaštelan 87,105
Jadranka Keros 99
Šahza Kikanović 101
Željka Kolak 105
Kristina Kovač Durmiš 99,107
Tomislav Kranjčec 103
Ladislav Krapac 99
Mario Križić 96
Nataša Križić 96
Ivan Krolo 99
Zumreta Kušljagić 96
- L** Ljubica Labar 93
Nadica Laktašić-Žerjavić 99,107
Petar Lozo 105
Stojanka Lukačin 102
- Lj** Dragan Ljutić 96
Daniela Marasović Krstulović 104
- M** Miljenko Marotti 99
Dušanka Martinović Kaliterna 67,69,81,96,104
Ljubica Matijević-Mašić 108
Jasminka Milas 105
Blaženka Miškić 105
Jadranka Morović-Vergles 28,69,77,89
Mirando Mrsić 63
Suada Mulić 96
- N** Tomislav Nemčić 101
Srđan Novak 71,83
Anela Novak 93
- P** Maja Paar Puhovski 100
Rajko Pavlović 102
Zorica Pekić-Husak 102
Porin Perić 99,107
Dijana Perković 104
Marijana Pervan 98
Carmen Pichot Pla 103
Sanja Popović-Grle 54
Kristina Potočki 98,108
Tomislav Prus 106
Višnja Prus 106
Maja Prutki 98
- R** Mislav Radić 96,104
Mjellma Rexhepi 104
Sylejman Rexhepi 104
- S** Damir Sabitović 96
Sanja Sarta 100
Hajrija Selesković 96
Dragica Soldo-Jureša 108
Doris Stamenković 105
- Š** Marina Šabić 93
Maja Šafar 100
Davorin Šakić 106
Goran Šapina 93
Ivan Škoro 108
Marija Škoro 108
Mirko Škoro 108
- T** Lana Tambić-Bukovac 108
Sandi Tešanović 105
- V** Zlatica Vezmar 102
Mandica Vidović 108
Adriana Vince 58
Tonko Vlak 49,87,93
Zoran Vučinović 105
- Ž** Iva Žagar 99,107

ČLANOVI HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA 2007.

Predsjednik

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Dopredsjednica

prof.dr.sc. Nada Čikeš

Tajnik

prim.mr.sc. Goran Ivanišević

Blagajnik

mr.sc. Porin Perić

Upravni odbor

doc.dr.sc. Branimir Anić, prim.mr.sc. Zoja Gnjiđić, dr.sc. Simeon Grazio, dr. Marino Hanih,
dr.sc. Tatjana Kehler, dr. Sonja Milanović, prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Senat

prim.dr.sc. Slavko Čunović, prof.dr.sc. Zlatko Domljan, prof.dr.sc. Theodor Dürriegl, prof.dr.sc. Ivo Jajić

Etički odbor

mr.sc. Ante Luetić, prim.dr.sc. Blanka Matanović, dr. Katarina Šram-Makarević

Nadzorni odbor

mr.sc. Marica Brenčić-Dlesk, prim.dr.sc. Maja Dubravica, dr. Nadija Franulović-Golja

Urednički odbor časopisa Reumatizam

prim.mr.sc. Goran Ivanišević (glavni i odgovorni urednik), prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić,
prof.dr.sc. Božidar Čurković, prof.dr.sc. Nada Čikeš, doc.dr.sc. Simeon Grazio, prof.dr.sc. Zrinka Jajić,
prim.dr.sc. Ladislav Krapac, prof.dr.sc. Ivan Malčić, prim.mr.sc. Želimir Maštrović,
prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, mr.sc. Porin Perić, doc.dr.sc. Tonko Vlák

Urednički savjet časopisa Reumatizam

prim.dr.sc. Slavko Čunović, prof.dr.sc. Zlatko Domljan, prof.dr.sc. Theodor Dürriegl
prim.dr. Miljenko Grgić, prof.dr.sc. Ivo Jajić, akademik Andrija Kaštelan, prof.dr.sc. Irena Pučar

Članovi

Dr. Ana ALJINOVIĆ ♦ Wickerhauserova 2 ♦ 10000 Zagreb
Doc. dr. sc. Branimir ANIĆ ♦ Kralja Zvonimira 100 ♦ 10000 Zagreb
Mr. sc. Viviana AVANCINI-DOBROVIĆ ♦ Hegedušićeva 17 ♦ 51000 Rijeka
Doc. dr. sc. Mladen BABIĆ ♦ Podmurvice 56 ♦ 51000 Rijeka
Prof. dr. sc. Đurđica BABIĆ-NAGLIĆ ♦ Klaićeva 66 ♦ 10000 Zagreb
Prim. dr. Ivan BAČIĆ ♦ Meštrovićevo šetalište 4 ♦ 43500 Daruvar
Dr. Mario BAGAT ♦ Hećimovićeva 3 ♦ 10000 Zagreb
Prof. dr. sc. Jugoslav BAGATIN ♦ Magistrala sv. Martina 9 ♦ 21312 Podstrana
Dr. Melita BAHLEN KRAMAR ♦ A. Babića 6 ♦ 10310 Ivanić Grad
Dr. Miriam BAN ♦ Enocha Zadra 13 ♦ 52210 Rovinj
Dr. Andrea BANIĆ STIPETIĆ ♦ Cenkovečka 5 ♦ 10000 Zagreb
Dr. Zdenka BANOŽIĆ BLAGUS ♦ Sabljiceva 1a ♦ 10000 Zagreb
Mr. sc. Dunja BARAK-SMEŠNY ♦ Creska 8 ♦ 51000 Rijeka

Dr. Nevenka BARBARIĆ-PERAIĆ ♦ Dobri dol 49 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marko BAREŠIĆ ♦ Drage Gervaisa 11 ♦ 10090 Zagreb
 Dr. Mirjana BARIČIĆ ♦ G. Carabino 11/XI ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Srećko BARIĆ ♦ Alojzija Stepinca b. b. ♦ Ljubuški ♦ Bosna i Hercegovina
 Prim. dr. Želimir BARTOLOVIĆ ♦ Medulićeva 23 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nina BEARA ♦ Kombolova 13 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Magda BEBEK-NADALIN ♦ F. Mladenića 6a/III ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Radmila BELOVIĆ-IVANKOVIĆ ♦ Mihanovićeve trg 8 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Prim. mr. sc. Ksenija BERDNIK-GORTAN ♦ Ribnjak 36 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Neven BIRKIĆ ♦ Slavka Ježića 18 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Nina BIVAL-FAK ♦ Trg hrvatskih velikana 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dubravka BLAŽEKOVIĆ-ČIŽMEŠIJA ♦ Srednjaci 28 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dubravka BLAŽEVIĆ SUDAREVIĆ ♦ Rim 83 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ljiljana BLAŽIĆ-KORICA ♦ A. Šenoe 56 ♦ 10290 Zaprešić
 Dr. Dubravka BOBEK ♦ Čakovečka 21 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Paolo BONAS ♦ Put Perišići 10 ♦ 51415 Lovran
 Dr. Latica BORIČIĆ-MARAS ♦ Trg kardinala A. Stepinca 20 ♦ 31400 Đakovo
 Mr. sc. Sunčica BRADIČIĆ-PETRINOVIĆ ♦ Ulica obitelji Duiz 9 ♦ 51000 Rijeka
 Mr. sc. Marica BRENČIĆ-DLESK ♦ I. Petruševac II. odvojak 10 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Walter BRLEČIĆ ♦ I. Sabolića 22 ♦ 48000 Koprivnica
 Dr. Vlasta BROZIČEVIĆ ♦ I. L. Ribara 8 ♦ 51266 Selce
 Dr. Tonči BUBLE ♦ Trogirskog odreda 34 ♦ 21220 Trogir
 Dr. Ivan BUCEK ♦ KBC Mostar ♦ Kralja Tomislava 11b/II ♦ Mostar ♦ BiH
 Prim. mr. sc. Andrija BUDAIĆ ♦ Šetalište kardinala F. Šepera 90d ♦ 31000 Osijek
 Dr. Renata BUDIĆ ♦ Nad lipom 24/II ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Boženka BUDIMIR ♦ II. maksimirsko naselje 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vesna BUDIŠIN ♦ Lastovska 13 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ema BURGIĆ ♦ Rovinjsko selo bb ♦ 52210 Rovinj
 Dr. Nijaz BURGIĆ ♦ Rovinjsko selo bb ♦ 52210 Rovinj
 Prim. dr. Alma BUTIA CAR ♦ Bauerova 21 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dolores CAR ♦ Barutanski brijeg 12 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Olga CAREVIĆ ♦ Palmotićeve 7/IV ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nikša CETINIĆ ♦ 32. ulica br. 1 ♦ 20271 Blato (Korčula)
 Dr. Nevenka CVETKOVIĆ ♦ Prosenikova 7 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Goran CVITKOVIĆ ♦ Šćedine 1 ♦ 51252 Klenovica
 Mr. sc. Miljenko CVJETIČANIN ♦ Gradićeva 9 ♦ 10020 Novi Zagreb
 Dr. Margareta ČALIĆ ♦ I. Zajca 13 ♦ 32000 Vinkovci
 Dr. Suzana ČALOŠEVIĆ ♦ Sjenjak 14 ♦ 31000 Osijek
 Mr. sc. Mina ČEHIĆ-ŽIC ♦ Ratka Petrovića 32 ♦ 51000 Rijeka
 Prof. dr. sc. Nada ČIKEŠ ♦ Novakova 17 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Rossana ČIZMIĆ ♦ Frankopanska 5a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Renata ČOP ♦ Zvonarnička 7 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. Mladen ČULJAK ♦ Dolenica 4 ♦ 10250 Lučko
 Prim. dr. sc. Slavko ČUNOVIĆ ♦ Cvjetno naselje 5 ♦ 49217 Krapinske Toplice
 Dr. Ružica ČUNOVIĆ-DUBROJA ♦ Cvjetno naselje 5 ♦ 49217 Krapinske Toplice
 Dr. Katica ČAČIĆ ♦ Kranjčevićeva 36 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marija ČELAP ♦ Berislavićeva 14 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vinko ČURČIJA PÉREZ ♦ Ribnjak 3/B ♦ 44415 Topusko
 Prof. dr. sc. Božidar ČURKOVIĆ ♦ Đakovačka 18 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. Milica DEGMEČIĆ ♦ Albaharijeva 3 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mara DOBRIĆ ♦ Bana Jelačića 33 ♦ 33520 Slatina
 Dr. Desanka DOBRIĆ-KULIĆ ♦ 21000 Split
 Dr. Melita DOBROVIĆ JURČEVIĆ ♦ Voćarska cesta 56a ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. sc. Fani DOKO GUINA ♦ V. Ruždjaka 9a/VIII ♦ 10000 Zagreb

- Prof. dr. sc. Zlatko DOMLJAN ♦ Savska 50 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. sc. Sanda DUBRAVČIĆ-ŠIMUNJAK ♦ Crnatkova 14a ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. sc. Maja DUBRAVICA ♦ Črnomerec 75 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Kristina DUMANČIĆ ♦ Bolnička 72/I ♦ 34550 Pakrac
 Prof. dr. sc. Theodor DÜRRIGL ♦ Kraljevac 13a ♦ 10000 Zagreb
 Doc. dr. sc. Ivan DŽIDIĆ ♦ Bolnica ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Božidar EGIĆ ♦ Kolodvorska 8 ♦ 43500 Daruvar
 Mr. sc. Gazi EL ASSADI ♦ Gajeva 24 ♦ Kučan Marof ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Vesna EMIH-PAJALIĆ ♦ Plješivička 11 ♦ 51000 Rijeka
 Mr. sc. Josip FILIPAN ♦ A. i I. Kukuljevića 2 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Aida FILIPČIĆ ♦ Kozarčeva 24a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ivica FOTEZ ♦ S. S. Kranjčevića 39 ♦ 33520 Slatina
 Dr. Dražen FRANCETIĆ ♦ Sv. Jakov 131/I ♦ 47300 Ogulin
 Prof. dr. sc. Antun FRANOVIĆ ♦ Stube Drage Perovića 14 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nadija FRANULOVIĆ-GOLJA ♦ Kalos ♦ 20270 Vela Luka
 Mr. sc. Ljubinka FRLAN-VRGOČ ♦ Ulica M. Špilera 1 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Anđelka GAJŠAK-ŠPANČIĆ ♦ Prolaz baruna Trenka 21 ♦ 34550 Pakrac
 Dr. Damir GAMBERAŽIĆ ♦ Sukoišanska 23 ♦ 21000 Split
 Mr. sc. Marija GAŽIČ ♦ Pod cvingerjem 33 ♦ Dolenjske Toplice ♦ Slovenija
 Dr. Dolores GHERSINICH ♦ Creska 30 ♦ 52440 Poreč
 Dr. Tatjana GLAS-PUŠKADIJA ♦ Sjenjak 54 ♦ 31000 Osijek
 Doc. dr. sc. Marija GLASNOVIĆ ♦ Čalogovićeve 6 ♦ Dugave ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Srećka GLAVAŠ-VRAŽIĆ ♦ Vinkovićeve 27 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. mr. sc. Zoja GNJIDIĆ ♦ Primorska 31 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Diana GOLDAŠIĆ ♦ I. Kršnjavog 4b ♦ 47000 Karlovac
 Prof. dr. sc. Marija GRABERSKI-MATASOVIĆ ♦ Konjšćinska 58 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Milka GRANIĆ-HUSIĆ ♦ J. Gotovca 5 ♦ 10430 Samobor
 Doc. dr. sc. Simeon GRAZIO ♦ Nad lipom 19 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Smiljan GRGUREV ♦ Osječka 5a ♦ 21000 Split
 Dr. Frane GRUBIŠIĆ ♦ Maksimirska 107 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vlasta GRUBIŠIĆ-KARAVANIĆ ♦ Trsatske stube 13 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Velka GVERIĆ-KREČAK ♦ Šibenska 9a ♦ 22010 Šibenik-Brodarica
 Dr. Anđela HAJVAZ ♦ Aleja H. Bollea 12 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Jasminka HALUŽAN-BARIŠA ♦ Zeleni dol 13 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marino HANIH ♦ Kraljice Jelene 6 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Prim. dr. Zvezdana HENNEBERG ♦ Mlinovi 37 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. sc. Mirjana HERCIGONJA-SAUCHA ♦ Nad lipom 12b ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Branka HORVAT ♦ Kregarjeva 9 ♦ 68250 Brežice ♦ Slovenija
 Dr. Valerija HORVAT-MARELJA ♦ Varaždinska 2 ♦ 42220 Novi Marof
 Dr. Iva HRANIĆ ♦ Žumberačka 16 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Marija HRMAN-PROSKURA ♦ K. Hegedušića 55 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Mijo HRŽINA ♦ Martinišće 44 ♦ 49214 Veliko Trgovišće
 Dr. Gordana HUMAR ♦ Burle 8 ♦ 52203 Medulin
 Dr. Mijo IKIĆ ♦ Franje Račkoga 18a ♦ 32270 Županja
 Dr. Ivica IŠTUK ♦ Potočnjakova 11 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Željko IVANČEVIĆ ♦ Kralja Zvonimira 42 ♦ 21000 Split
 Prim. mr. sc. Goran IVANIŠEVIĆ ♦ Berislavićeva 12/III ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Višnja IVANKO-LJUBIČIĆ ♦ A. Štampara 41 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Dr. Nada JAČMENICA ♦ M.J. Zagorke 3 ♦ 49223 Sv. Križ Začretje
 Prof. dr. sc. Ivo JAJIĆ ♦ Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Zrinka JAJIĆ ♦ Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ksenija JAKELIĆ-NIŽETIĆ ♦ Ribarska 17 ♦ 22010 Brodarica-Šibenik
 Dr. Mirka JAKŠIĆ ♦ Dežmanova 2 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Stipan JANKOVIĆ ♦ Starčevićeva 24a ♦ 21000 Split

Prim. dr. sc. Andrija JELČIĆ ♦ Budvanska 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nikola JELOVAC ♦ Rendićeva 20 ♦ 21000 Split
 Dr. Mirjana JUKICA ♦ Plinarska 26 ♦ 21000 Split
 Dr. Zdravka JURAS-MITROVIĆ ♦ Pantovčak 194 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ivica JURČEVIĆ ♦ Prenjska 19 ♦ 31000 Osijek
 Dr. Jasna JURKOVIĆ ♦ I. Ribara 9 ♦ 51311 Skrad
 Dr. Mile KAPURAL ♦ Matice Hrvatske 92 ♦ 21000 Split
 Dr. sc. Sanja KARDUM ♦ P. Skoke 1e ♦ 23000 Zadar
 Dr. Danijel KARLAVARIS ♦ S. Jurdane 10 ♦ 51410 Opatija
 Dr. Rade KARLAVARIS ♦ V. Spinčića 6 ♦ 51410 Opatija
 Mr. sc. Jasmina KASUMOVIĆ ♦ Pićmanova 11 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nives KATALINIĆ ♦ Sv. Benedikta 35c ♦ 10255 Stupnik
 Dr. sc. Tatjana KEHLER ♦ Krimeja 13 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Đurđica KESAK-URSIĆ ♦ Cesarčeva 3 ♦ 31400 Đakovo
 Dr. Šime KEVRIĆ ♦ V. Ruždjaka 9c ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Gordana KOKANOVIĆ ♦ I. B. Mažuranić 56 ♦ 10090 Zagreb
 Dr. Željka KOLAK ♦ Duga ulica 24 ♦ 32100 Vinkovci
 Dr. Pero KOLIĆ ♦ Vuličevićeva 5 ♦ 20210 Cavtat
 Dr. Snježana KOŠĆ ♦ I. Meštrovića 31 ♦ 43000 Bjelovar
 Prim. mr. sc. Ida KOVAČ ♦ Zajčeva 17 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Kristina KOVAČ DURMIŠ ♦ Livadićeva 11 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Denis KOVAČIĆ ♦ Varaždinska 19 ♦ 42220 Novi Marof
 Dr. Blanka KRALJ ♦ Kraljevička 24/I ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nada KRALJEVIĆ ♦ Klinika za tumore ♦ Ilica 197 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Oto KRAML ♦ Vukovarska avenija 7 ♦ 31551 Lipik
 Prim. dr. sc. Ladislav KRAPAC ♦ Medveščak 26 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Daniel KRIŽAN ♦ A. Krizmanić 2 ♦ 10260 Sesvete
 KRKA Farma ♦ Savska cesta 41/VIII ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Iverka KULEŠ (kod Brigljević) ♦ S. Batušića 35 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Nadica LAKTAŠIĆ-ŽERJAVIĆ ♦ Pavla Štoosa 13 ♦ 10430 Samobor
 Mr. sc. Anita LEGOVIĆ ♦ I. Lenca 5 ♦ 51000 Rijeka
 LEK Zagreb ♦ Maksimirska 120 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dragica LEKIĆ ♦ Vugrinka 14 ♦ 10040 Zagreb
 Dr. Katarina LOHMAN ♦ Don Boskova 8 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Ante LUETIĆ ♦ Mihanovićev trg 8 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Nikolina LJUBIČIĆ MARKOVIĆ ♦ Franje Hermana 16c ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Ivan MALČIĆ ♦ Cvjetno naselje 18 ♦ 10410 Velika Gorica
 Dr. Vojislav MALEŠEVIĆ ♦ Jadranska 4 ♦ 21300 Makarska
 Dr. Ljerka MALIĆ ♦ Braće Stipčića 41 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Daniela MARASOVIĆ KRSTULOVIĆ ♦ Marasovića 6 ♦ 21000 Split
 Dr. Štefica MAREČIĆ-BUKOVIĆ ♦ Biškupec 101 ♦ 10280 Sv. Ivan Zelina
 Dr. Jasmina MARIĆ ♦ Mavro Gioseffi 12 ♦ 52440 Poreč
 Dr. Goran MARIČIĆ ♦ Naftaplinska bb ♦ 10312 Kloštar Ivanić
 Dr. Ivanka MARINOVIĆ ♦ Krležina 14 ♦ 21000 Split
 Dr. Renata MARINOVIĆ ♦ Fallerovo šetalište 37 ♦ Zagreb
 Doc. dr. sc. Jasenka MARKELJEVIĆ ♦ Trg O. Keršovanija 2 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Karmen MARKIČEVIĆ-RUŽIČIĆ ♦ Republike Austrije 7 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mara MARKOVIĆ ♦ Ugljara 12a ♦ 76270 Orašje ♦ BIH
 Dr. Matija MARKOVIĆ ♦ Opća bolnica ♦ Služba fiz. med. rehab. ♦ Trg pobjede 7 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Dr. sc. Dušanka MARTINOVIĆ KALITERNA ♦ Meštrovićeva 7 ♦ 21000 Split
 Dr. Ružica MARTINOVIĆ-VLAHOVIĆ ♦ Vinogradska cesta 11 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Mr. sc. Dražen MASSARI ♦ Branka Blečića 2 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Ksenija MAŠTROVIĆ ♦ Obala kneza Trpimira 12a ♦ 23000 Zadar
 Prim. mr. sc. Želimir MAŠTROVIĆ ♦ Obala kneza Trpimira 12a ♦ 23000 Zadar

- Prim. dr. sc. Blanka MATANOVIĆ ♦ Josipa Gigla 9 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vlatka MATIĆ ♦ Maksimirska 100d ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Srđan MATIJAŠEVIĆ ♦ R. Boškovića 9 ♦ 21000 Split
- Prim. mr. sc. Branka MATOIC ♦ Plešičeva 41 ♦ 61000 Ljubljana ♦ Slovenija
 Dr. Josip MATULOVIĆ ♦ Gorička ♦ 21000 Split
 Dr. Miroslav MAYER ♦ Ljerke Šram 16 ♦ 10000 Zagreb
 MEDIFARM ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Šime MIJIĆ ♦ Ilica 158 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Sonja MIKAC ♦ Ljubljanska 1 ♦ 52000 Pula
- Prim. dr. sc. Mirjana MIKO ♦ Zagrebačka 12 ♦ 10430 Samobor
 Dr. Sonja MILANOVIĆ ♦ Izidora Kršnjavoga 18/4 ♦ 47000 Karlovac
 Dr. Neven MILIĆ ♦ P. R. Vitezovića 6 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Marija MILIĆ DUMANČIĆ ♦ Ribnjak 2 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ivo MILINOVIĆ ♦ Mitnička 12 ♦ 21000 Split
 Dr. sc. Lenče MIOVSKA ♦ J. Dalmatinca 6 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Snježana MISIR ♦ Teškovec 27 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Sandro MIŠE ♦ Rooseveltova 37 ♦ 21000 Split
 Dr. Andrea MIŠKULIN ♦ Zelengaj 45c ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marija MOROVIĆ ♦ Međine bb ♦ 23207 Sv. Filip Jakov
- Prof. dr. sc. Jadranka MOROVIĆ-VERGLES ♦ Kačićeva 13 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Aleksandra MOSLAVAC ♦ B. Vančika 3 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Sonja MURAJA ♦ Zagrebačka cesta 5 ♦ 49000 Krapina
 Dr. Vedrana MUŽIĆ ♦ Omladinska 4 ♦ 51550 Mali Lošinj
 Dr. Marica NADIH ♦ Jovinovačka 23 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Aleksandra NEFAT ♦ Teslina 23 ♦ 52100 Pula
 Dr. Blaženka NEKIĆ ♦ Ilirski trg 5a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marina NEKIĆ ♦ Bana J. Jelačića 14c ♦ 23000 Zadar
 Dr. Tomislav NEMČIĆ ♦ Bosanska 23 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dubravka NIKŠIĆ ♦ Korčulanska 10 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Olga NOVAK ♦ Travnik 39 ♦ 40300 Čakovec
 Doc. dr. sc. Srđan NOVAK ♦ Osječka 4 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Mirjana NOVAKOVIĆ ♦ Njegoševa 5 ♦ 10000 Zagreb
- Dr. Biserka OREŠKOVIĆ-STUPAN ♦ Lj. Posavskog 35 ♦ 10000 Zagreb
- Prof. dr. sc. Ljerka OSTOJIĆ ♦ Medicinski fakultet ♦ Mostar ♦ Bosna i Hercegovina
 Dr. Želimir OSTROGOVIĆ ♦ Kriška 9 ♦ 44313 Ivaničko Graberje
 Dr. Marko OŽIĆ-BEBEK ♦ Drašnice ♦ 21300 Makarska
 Dr. Maja PAAR PUHOVSKI ♦ Domobranska 21/4 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Branimira PAŠALIĆ ♦ Prešernova 1 ♦ 10000 Zagreb
- Mr. sc. Anka PAULINOVIĆ ♦ Gračanska cesta 127b ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Blaženka PAVLOVIĆ ♦ Gajeva 3/11 ♦ 33000 Virovitica
 Dr. Rajko PAVLOVIĆ ♦ Stančićeva 11 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Sandra PECOTIĆ ♦ Ulica 66. 15/II ♦ 20270 Vela Luka
 Dr. Nevenka PERAIĆ ♦ Dobri dol 49 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Tanja PERČIĆ TABAIN ♦ Gajeva 8 ♦ 21000 Split
 Prim. sc. Porin PERIĆ ♦ Petrova 47 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. Branko PERIN ♦ Petrova 156 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ankica PERIŠ-FIRI ♦ Vinkovačka 22 ♦ 31000 Osijek
 Dr. Dijana PERKOVIĆ ♦ Stepinčeva 9 ♦ 21000 Split
 Dr. Ljiljana PERŠIĆ ♦ Nova cesta 158 ♦ 51410 Opatija
- Dr. Branka PETRAK KAREM ♦ Trg hrvatskih mučenika 12 ♦ 47250 Duga Resa
 Dr. Ljiljana PINTAR MARKOVIĆ ♦ Bukovnička 19 ♦ 47300 Ogulin
 Dr. Višnja PLAZIBAT ♦ Crkvena 58g ♦ 31000 Osijek
 Dr. Tea PODOBNIK TAKAČ ♦ A. Stipančića 25 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Lovorka POLIĆ STOJANOV ♦ Burićeva 5 ♦ 51263 Šmrika

Dr. Ranka POPOVAC-ŠKODA ♦ Pera Čingrije 8 ♦ 20000 Dubrovnik
 Dr. Iva POPOVIĆ ♦ Trpimirova 9 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ljubiša POSTOLOVIĆ ♦ Slavojna 28 ♦ 51551 Veli Lošinj
 Prof. dr. sc. Kristina POTOČKI ♦ Maksimirska 118 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Silva POTREBICA ♦ M. Gupca 18 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Prim. mr. sc. Branko POŽAR ♦ Strmac 3a ♦ 47000 Karlovac
 Dr. Ivo PREDOVAN ♦ K. Zrinske 4 ♦ 23000 Zadar
 Prim. dr. Avdo PROHIĆ ♦ Ilica 178 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Višnja PROKIĆ ♦ Dubrovačka 53 ♦ 52220 Rovinj
 Dr. Višnja PRUS ♦ M. Oreškovića 67 ♦ 31431 Čepin
 Prof. dr. sc. Irena PUČAR ♦ Novakova 24 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Marija PUHARIĆ-HARAŠLIĆ ♦ Nova godina 123 ♦ 51410 Opatija
 Mr. sc. Mira PUNDA-BAŠIĆ ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split
 Dr. Magda RAJKOVIĆ-OJUROVIĆ ♦ Antončičeva 14 ♦ 51211 Matulji
 Dr. Jurica RAKIĆ ♦ Đorđićeva 5 ♦ 21000 Split
 Prim. mr. sc. Jasna RAŠIĆ ♦ Reljkovićeve 4a ♦ 32000 Vinkovci
 Dr. sc. Sylejman Rexhepi ♦ Rr. Kodra e Diellit, Rr. II, Lamela 11/9 ♦ 10000 Prishtina ♦ Kosovo-UNMIK
 Dr. Sandra RIBARIĆ ♦ V. Desnice 13 ♦ 43000 Bjelovar
 Dr. Danijela ROIĆ ♦ Sveti Duh 133 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Tinka ROJE ♦ Ljubičićeva 12 ♦ 21000 Split
 Dr. Davorka ROSIĆ ♦ Matoševa 33 ♦ 47000 Karlovac
 Dr. Asija ROTA ČEPRNJA ♦ Zagradac bb ♦ 20260 Korčula
 Prim. dr. Vlasta ROŽANIĆ ♦ Nova cesta 98a ♦ 51410 Opatija
 Dr. Sandra RUSAC ♦ Krimeja 5 ♦ 51000 Rijeka
 Prof. dr. sc. Ruža SABOL ♦ Ljubljanica 14 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dražen SAČER ♦ Hrvatske državnosti 25 ♦ 48000 Koprivnica
 Dr. sc. Vjollca Sahatçiu-Meka ♦ Nene Tereza 28 ♦ 10000 Prishtina ♦ Kosovo-UNMIK
 Dr. Vlatka SAIĆ-SIKIRIĆ ♦ Put Petrića 45e ♦ 23000 Zadar
 Dr. Sanja SARTA ♦ Dudovec 4 ♦ 10090 Zagreb
 Mr. sc. Tea SCHNURRER-LUKE-VRBANIĆ ♦ Tihovac 6 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Katarina SEKELJ-KAUZLARIĆ ♦ Stupnička 2 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. mr. sc. Dubravka SENTE ♦ Alagovićeve 32 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Višnja SERDAR ♦ Zagrebačka 183 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. Livija SILOBRČIĆ ♦ Martićeva 37/II ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ljiljana SKOZIT ♦ I. Kozarčanina 16 ♦ 43000 Bjelovar
 Dr. Neda SKRBETA-DRAGČEVIĆ ♦ Ul. kaktusa 4 ♦ 10260 Sesvete
 Dr. Zrinka SMREČKI-LISAK ♦ Matije Gupca 51 ♦ 44320 Kutina
 Dr. Marijana SOKOLIĆ ♦ Zvonarnička 9 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dragica SOLDI-JUREŠA ♦ Šublinov brijeg 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Spomenka SREMAC ♦ Biankinijeva 19 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Doris STAMENKOVIĆ ♦ Put puhari 22 ♦ 51211 Matulji
 Dr. Vlasta STILINOVIĆ ♦ Crvenog križa 10 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ljubo SUTON ♦ A. Mihanovićeve 3 ♦ 49217 Krapinske Toplice
 Dr. Marina ŠABIĆ ♦ Kipara Meštovića 21 ♦ 21300 Makarska
 Prim. dr. Juraj ŠAJATOVIĆ ♦ P. Radića 86 ♦ 51260 Crikvenica
 Dr. Ivan ŠANTEK ♦ Nazorova 5 ♦ 49247 Zlatar Bistrica
 Dr. Goran ŠAPINA ♦ A. Starčevića 141 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Renata ŠIPOŠ ♦ Pejačevićeva 3 ♦ 33000 Virovitica
 Dr. Tanja ŠKEGRO ♦ Tućanova 1a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Javorčka ŠKIFIĆ ♦ Rastočine Š-3/VII stan 43 ♦ 51000 Rijeka
 Doc. dr. sc. Mirko ŠKORO ♦ A. Vugrina 7 ♦ Ivanja Reka ♦ 10360 Sesvete
 Mr. sc. Nada ŠKREB-RAKIJAŠIĆ ♦ Vrhovčev vijenac 62 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ana ŠOŠA-KOSOR ♦ Molatska 12 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Katica ŠRAM-MAKAREVIĆ ♦ Krndije 23 ♦ 31000 Osijek

Mr. sc. Biserka ŠTAMBUK ♦ Savska 52a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mirna ŠTIGLIĆ ♦ 51226 Hreljin 51
 Dr. Nives ŠTIGLIĆ-ROGOZNICA ♦ 51225 Praputnjak 163
 Dr. Jasna ŠTOS ♦ V. Kovačića 18 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Božena ŠUBARIĆ-JOVIČIĆ ♦ Hvarska 3/VI ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Julijana ŠUJICA-MILJAVAC ♦ Trg A. Mihanovića 8 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Žarko ŠUNJIĆ ♦ Ivana Mažuranića 22 ♦ 51500 Krk
 Dr. Željka ŠVERER ♦ I. Znike 5 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. mr. sc. Lana TAMBIĆ-BUKOVAC ♦ Jabukovac 4 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. sc. Blagoje TASESKI ♦ Siget 9/XII ♦ 10020 Zagreb
 Dr. Nada TEPŠIĆ ♦ Srdoči 59 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Mirna TOMAŠKOVIĆ ♦ Medvedgradska 31 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ante TONKIĆ ♦ Vukovarska 26 ♦ 21000 Split
 Prim. mr. sc. Milica TOPLIČANEC ♦ Krndeljeva 17 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Natalija TOPOLNJAK ♦ Tina Ujevića 15 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Ljubica TUCAKOVIĆ ♦ Bana J. Jelačića 20 ♦ 44320 Kutina
 Mr. sc. Asja TUKIĆ ♦ Popovićeve 9 ♦ 21000 Split
 Dr. Valentina TUMIR ♦ Sjenjak 69 ♦ 31000 Osijek
 Prof. dr. sc. Zmago TURK ♦ Marčičeva 10 ♦ 2000 Maribor ♦ Slovenija
 Dr. Matilda UJEVIĆ-STRIŽAK ♦ Vidici D2/V ♦ 22000 Šibenik
 Dr. Vlasta URBAN-TRIPOVIĆ ♦ P. Togliattia 16/IV ♦ 52000 Pula
 Dr. Melita UREMOVIĆ ♦ Dvojkovićeve 2b ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ljubica VARGA-ANDRIJAŠEVIĆ ♦ Vukovarska 9 ♦ 40300 Čakovec
 Dr. Mada VISKOVIĆ-PENIĆ ♦ 20273 Čara ♦ Otok Korčula
 Dr. Miomira VITEZIĆ ♦ Šetalište XIII divizije 60 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Gordana VIZINTIN ♦ Srdoči 62 ♦ 51000 Rijeka
 Doc. dr. sc. Tonko VLAK ♦ Trščanska 43 ♦ 21000 Split
 Dr. Tatjana VRGA ♦ Strossmayerov trg 19a ♦ 44250 Petrinja
 Dr. Lidija VRKIĆ GRUS ♦ Poljana Dragutina Gorjanovića Krambergera 7 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Kristina VUJINOVIĆ-PODUJE ♦ Štinjanska cesta 4 ♦ 52100 Pula
 Dr. Branko VUKŠIĆ ♦ Nova cesta 75 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Zoran VULETIĆ ♦ Jandrićeva 31 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mate VULIĆ ♦ Papandopulova 7 ♦ 21000 Split
 Dr. Iva ŽAGAR ♦ Rebar 24 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Matija ŽUTELIJA ♦ Sveti Duh 45 ♦ 10000 Zagreb