

REUMATIZAM

Volumen 55

Broj 2

Godina 2008.



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

ISSN 0374-1338

Izdavač - Publisher
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

REUMATIZAM

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

Urednici - Editors

Drago Čop (1954.-1963.) ♦ Theodor 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 Čurković, 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 ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

UPUTE AUTORIMA

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrte, 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

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Kišpatićeva 12

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, odvojen 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 slike i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poledini slike treba napisati naslov rada, redni broj i označiti njezin vrh. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora. Ako se dostavljaju elektronički, slike i crteži moraju biti u TIFF formatu, najmanje širine 85 mm i najmanje razlučivosti 300 dpi.

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: Dürriegl T, Ivanišević G. *Reumatologija u Hrvatskoj*. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a. 2005:1-222.

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 55

Broj 2

Godina 2008.

DESETI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Primošten, 17.-19. listopada 2008.

Organizator: *Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a*

Mjesto održavanja: *Hotel Zora, Primošten*

Organizacijski odbor

Predsjednica: *Đurđica Babić-Naglić*

Tajnik: *Goran Ivanišević*

Blagajnik: *Porin Perić*

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

Mjesni organizacijski odbor

Predsjednik: *Goran Ivanišević*

Tajnik: *Ivor Ivanišević*

Članice: *Gorana Fingler, Iva Popović, Iva Žagar*

SADRŽAJ

CONTENTS

PROGRAM	5	PROGRAMME
PREDAVANJE U SPOMEN DRAGE ČOPA <i>Goran Ivanišević</i> Iz prošlosti Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a	11	DRAGO ČOP MEMORIAL LECTURE <i>Goran Ivanišević</i> From the history of the Croatian society for rheumatology
UVODNA PREDAVANJA <i>Đurđica Babić-Naglić</i> Rani reumatoidni artritis	26	INTRODUCTORY LECTURES <i>Đurđica Babić-Naglić</i> Early rheumatoid arthritis
<i>Kristina Potočki</i> Reumatoidni artritis - nove slikovne metode	34	<i>Kristina Potočki</i> Rheumatoid arthritis - new imaging methods
<i>Božidar Ćurković</i> Kako liječiti bolesnike s reumatoidnim artritismom u Hrvatskoj?	39	<i>Božidar Ćurković</i> Treatment strategy for rheumatoid arthritis in Croatia
<i>Simeon Grazio</i> Praćenje aktivnosti bolesti, prilagodba konvencionalne terapije i ishod u reumatoidnom artritisu	45	<i>Simeon Grazio</i> Monitoring disease activity, adjustment of conventional treatment and prognosis in rheumatoid arthritis
<i>Jadranka Morović-Vergles</i> Kardiovaskularni poremećaji u reumatoidnom artritisu	53	<i>Jadranka Morović-Vergles</i> Cardiovascular disorders in rheumatoid arthritis

<i>Mirna Sentić, Mislav Cerovec, Branimir Anić</i> Reumatska polimialgija	57	<i>Mirna Sentić, Mislav Cerovec, Branimir Anić</i> Polymyalgia rheumatica
SPONZORIRANA PRIOPĆENJA		SPONSORED COMMUNICATIONS
<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Stabilna remisija ranog aktivnog oblika reumatoidnog artritisa liječenog etanerceptom (Enbrel®)	60	<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Stabile remission of early active rheumatoid arthritis treated with etanercept (Enbrel®)
<i>Simeon Grazio</i> Adalimumab (Humira®) - učinkovitost u reumatoidnom artritisu s posebnim osvrtom na radnu produktivnost	62	<i>Simeon Grazio</i> Adalimumab (Humira®) - efficacy in rheumatoid arthritis treatment with particular reference to working ability
<i>Srđan Novak</i> Učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije leflunomida (Arava®) i bioloških lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa	68	<i>Srđan Novak</i> The efficacy and safety of the combination of leflunomide (Arava®) and biological agents in treatment of rheumatoid arthritis
<i>Jadranka Morović-Vergles</i> Rituximab (Mabthera®) - lijek za bolesnike s reumatoidnim artritisom s neadekvatnim odgovorom na TNF inhibitore - kada mijenjati terapiju?	70	<i>Jadranka Morović-Vergles</i> Rituximab (Mabthera®) - treatment of rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF inhibitors - when to change therapy?
<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Simultani učinak stroncij ranelata (Osseor®) na povećanje koštane mase i smanjenje koštane resorpcije	73	<i>Duška Martinović Kaliterna</i> Strontium ranelate's (Osseor®) dual mode of action: increasing bone mass and decreasing bone resorption
<i>Srđan Novak</i> Djelotvornost stroncijeva ranelata (Osseor®) na prijelome u osteoporozu	75	<i>Srđan Novak</i> The efficacy of strontium ranelate (Osseor®) on fractures in osteoporosis
<i>Zlatko Giljević</i> Razlike među bisfosfonatima - specifičnosti risedronata (Actonel®)	78	<i>Zlatko Giljević</i> Differences among bisphosphonates - specificity of risedronate (Actonel®)
<i>Simeon Grazio</i> Diklofenak brzog djelovanja (Diclorapid®) poštedan za želudac	81	<i>Simeon Grazio</i> Diclofenac of rapid effect (Diclorapid®) with better gastric tolerability
<i>Jadranka Morović-Vergles</i> Meloksikam - ravnoteža učinkovitosti i sigurnosti	85	<i>Jadranka Morović-Vergles</i> Meloxicam - the balance of efficacy and safety
SAŽECI	87	ABSTRACTS
POSTERI	102	POSTERS
SAŽECI SPONZORIRANIH PRIOPĆENJA	106	ABSTRACTS OF SPONSORED COMMUNICATIONS
KAZALO AUTORA	114	INDEX OF AUTHORS
DODATAK		APPENDIX
Članovi Hrvatskoga reumatološkog društva	115	Members of Croatian Society for Rheumatology

DESETI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Primošten, 17.-19. listopada 2008.

Petak, 17. listopada 2008.

11:00-16:00 *Prijava sudionika*

BIOLOŠKI LIJEKOVI U REUMATOLOGIJI

16:00-17:30 *Moderator: Đurđica Babić-Naglić*

Sponzorirana priopćenja do 30 minuta

Duška Martinović Kaliterna

STABILNA REMISIJA RANOG AKTIVNOG OBLIKA

REUMATOIDNOG ARTRITISA LIJEČENOG ETANERCEPTOM (ENBREL®)

STABILE REMISSION OF EARLY ACTIVE

RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH ETANERCEPT (ENBREL®)

Simeon Grazio

ADALIMUMAB (HUMIRA®) - UČINKOVITOST U REUMATOIDNOM ARTRITISU

S POSEBNIM OSVRTOM NA RADNU PRODUKTIVNOST

ADALIMUMAB (HUMIRA®) - EFFICACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

WITH PARTICULAR REFERENCE TO WORKING ABILITY

Branimir Anić

BIOLOŠKA TERAPIJA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

- REALNA MOGUĆNOST POSTIZANJA POTPUNE REMISIJE

BIOLOGIC THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

- REAL POSSIBILITIES OF FULL REMISSION

17:30-18:00 *Stanka*

18:00-19:15 *Moderator: Đurđica Babić-Naglić*

Sponzorirano priopćenje do 30 minuta

Srđan Novak

UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE KOMBINACIJE LEFLUNOMIDA (ARAVA®)

I BIOLOŠKIH LIJEKOVA U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

THE EFFICACY AND SAFETY OF THE COMBINATION OF LEFLUNOMIDE (ARAVA®)

AND BIOLOGICAL AGENTS IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Rituximab (Mabthera®) - lijek za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na TNF inhibitore

Sponzorirana priopćenja ukupno do 30 minuta

Duška Martinović Kaliterna

ŠTO JE NEADEKVATAN ODGOVOR NA TNF INHIBITORE?

WHAT IS AN INADEQUATE RESPONSE TO TNF INHIBITORS?

Jadranka Morović-Vergles

KADA MIJENJATI TERAPIJU?

WHEN TO CHANGE THERAPY?

Srđan Novak

SIGURNOST PRIMJENE RITUXIMABA (MABTHERA®)

U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

THE SAFETY OF RITUXIMAB (MABTHERA®)

IN THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

- 19:15-19:30 *Otvorenje Kongresa*
19:30-20:15 *Predavanje u spomen Drage Čopa*
Goran Ivanišević
IZ PROŠLOSTI HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a
FROM THE HISTORY OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY
20:30 *Domjenak*

Subota, 18. listopada 2008.

- 8:00-11:00 *Prijava sudionika*

REUMATOIDNI ARTRITIS

- 8:30-10:00 *Moderatori: Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković*

Pregledna predavanja do 30 minuta

Đurđica Babić-Naglić

RANI REUMATOIDNI ARTRITIS
EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Kristina Potočki

REUMATOIDNI ARTRITIS - NOVE SLIKOVNE METODE
RHEUMATOID ARTHRITIS - NEW IMAGING METHODS

Božidar Ćurković

KAKO LIJEČITI BOLESNIKE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM U HRVATSKOJ?
TREATMENT STRATEGY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN CROATIA

Simeon Grazio

PRAĆENJE AKTIVNOSTI BOLESTI, PRILAGODBA KONVENCIONALNE TERAPIJE
I ISHOD U REUMATOIDNOM ARTRITISU
MONITORING DISEASE ACTIVITY, ADJUSTMENT OF CONVENTIONAL TREATMENT
AND PROGNOSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles

KARDIOVASKULARNI POREMEĆAJI U REUMATOIDNOM ARTRITISU
CARDIOVASCULAR DISORDERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

- 10:00-10:40 *Moderatori: Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković*

Usmena priopćenja do 5 minuta

Stanko Belina, Rajko Pavlović, Darija Granec

VRIJEDNOST ULTRAZVUČNE DIJAGNOSTIKE
U PRAĆENJU I DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI ARTRITISA
THE VALUE OF ULTRASOUND
IN MONITORING AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ARTHRITIS

Lovro Lamot, Miroslav Harjaček

DJELOTVORNOST ANTI-TNF α TERAPIJE U LIJEČENJU
JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA - OSMOGODIŠNJE ISKUSTVO
THE EFFICACY OF ANTI-TNF α THERAPY IN TREATMENT
OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS - EIGHT YEARS OF EXPERIENCE

Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar,

Porin Perić, Kristina Kovač Durmiš,

Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković

BIOLOŠKA TERAPIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA: NAŠA ISKUSTVA
BIOLOGICAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: OUR EXPERIENCES

Felina Anić, Srđan Novak, Mladen Defranceschi

SIGURNOST PRIMJENE BIOLOŠKIH LIJEKOVA U ARTRITISU
THE SAFETY OF BIOLOGIC THERAPY IN ARTHRITIS

Simeon Grazio, Adriana Vince, Ivan Kurelac,
Frane Grubišić, Tomislav Nemčić, Valentina Matijević
SEROZNI MENINGITIS U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM
LIJEČENOG KOMBINACIJOM ADALIMUMABA, SULFASALAZINA,
KETOPROFENA I NISKE DOZE METILPREDNIZOLONA
SEROUS MENINGITIS IN RA PATIENT
TREATED WITH ADALIMUMAB, SULFASALAZINE,
KETOPROFEN AND LOW DOSE METILPREDNISOLONE

Nedima Kapidžić-Bašić, Šahza Kikanović, Asja Hotić-Hadžiefendić,
Suada Mulić-Bačić, Adevija Imširović, Elmina Mulić, Adela Musić
UTICAJ FUNKCIONALNIH PROMJENA I DEPRESIJE
NA SOCIJALNE KONTAKTE BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM
THE INFLUENCE OF FUNCTIONAL CHANGES AND DEPRESSION
ON SOCIAL CONTACTS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Vjollca Sahatçiu-Meka, Remzi Izairi, Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-Kërliu
USPOREDBA KLINIČKIH KARAKTERISTIKA
SERONEGATIVNOG I SEROPOZITIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA
THE COMPARISON OF CLINICAL CHARACTERISTICS
OF SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

Ružica Čunović-Dubroja
PRIMJENA ETANERCEPTA U BOLESNIKA S ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM
I LEZIJOM JETRE (NASH) - PRIKAZ BOLESNIKA
ETANERCEPT TREATMENT IN PATIENT WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS
AND HEPATIC LESION (NASH) - A CASE REPORT

10:40-11:10 *Stanka*

FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE

11:10-13:00 *Moderator: Božidar Ćurković*

Stroncijev ranelat

Sponzorirana priopćenja ukupno do 30 minuta

Dušanka Martinović Kaliterna

SIMULTANI UČINAK STRONCIJ RANELATA (OSSEOR®)
NA POVEĆANJE KOŠTANE MASE I SMANJENJE KOŠTANE RESORPCIJE
STRONTIUM RANELATE'S (OSSEOR®) DUAL MODE OF ACTION:
INCREASING BONE MASS AND DECREASING BONE RESORPTION

Srđan Novak

DJELOTVORNOST STRONCIJEVA RANELATA (OSSEOR®)
NA PRIJELOME U OSTEOPOROZI
THE EFFICACY OF STRONTIUM RANELATE (OSSEOR®)
ON FRACTURES IN OSTEOPOROSIS

Risedronat

Sponzorirano priopćenje do 30 minuta

Zlatko Giljević

RAZLIKE MEĐU BISFOSFONATIMA - SPECIFIČNOSTI RISEDRONATA (ACTONEL®)
DIFFERENCES AMONG BISFOSFONATES - SPECIFICITY OF RISEDRONATE (ACTONEL®)

Ibandronat: Bonviva® - samo je jedna

Sponzorirana priopćenja ukupno do 30 minuta

Mirko Koršić

IBANDRONAT (BONVIVA®) I.V. - PRVI BISFOSFONAT U KVARTALNOJ PRIMJENI
IBANDRONATE (BONVIVA®) I.V. - THE FIRST BISPSPHONATE
IN QUARTAL APPLICATION

Tonko Vlak, Darko Kaštelan:
IBANDRONAT (BONVIVA®): NOVI DOKAZI - HRVATSKI PRIMJER
IBANDRONATE (BONVIVA®): NEW EVIDENCES - CROATIAN EXAMPLE

Alendronat

Sponzorirano priopćenje do 30 minuta

Nadica Laktašić-Žerjavić, Branimir Anić, Simeon Grazio
ALENDRONAT I VITAMIN D (FOSAVANCE®)
U POSTMENOPAUZALNOJ OSTEOPOROZI
ALENDRONATE AND VITAMIN D (FOSAVANCE®)
IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

13:00-14:00 *Domjenak*

14:00-15:00 *Odmor*

REUMATSKA POLIMIALGIJA

15:00-16:15 *Moderatori: Branimir Anić, Dušanka Martinović Kaliterna*

Plenarno predavanje

Mirna Sentić, Mislav Cerovec, Branimir Anić

REUMATSKA POLIMIALGIJA
POLYMYALGIA RHEUMATICA

Prikazi bolesnika

Mislav Cerovec, Branimir Anić

REUMATSKA POLIMIALGIJA I GIGANTOCELULARNI ARTERITIS

- PRIKAZ BOLESNIKA

POLYMYALGIA RHEUMATICA AND ARTERITIS GIGANTOCELULARIS

- A CASE REPORT

Felina Anić

PRIKAZ BOLESNICE S TIPIČNOM SLIKOM REUMATSKE POLIMIALGIJE

TYPICAL POLYMYALGIA RHEUMATICA - A CASE REPORT

Dijana Perković

REUMATSKA POLIMIALGIJA - PRIKAZ BOLESNIKA

POLYMYALGIA RHEUMATICA - A CASE REPORT

SLOBODNA PRIOPĆENJA

16:15-17:40 *Moderator: Porin Perić*

Usmena priopćenja i rasprava do 5 minuta

Simeon Grazio

DIKLOFENAK BRZOG DJELOVANJA (DICLORAPID®)

POŠTEDAN ZA ŽELUDAC

DICLOFENAC OF RAPID EFFECT (DICLORAPID®)

WITH BETTER GASTRIC TOLERABILITY

Jadranka Morović-Vergles

MELOKSIKAM - RAVNOTEŽA UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI

MELOXICAM - THE BALANCE OF EFFICACY AND SAFETY

Iva Žagar, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić

OBOSTRANA SPONTANA RUPTURA AHILOVE TETIVE

U BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM ARTRITISOM

- PRIKAZ BOLESNIKA

BILATERAL SPONTANEOUS RUPTURE OF ACHILLES TENDON

IN A PATIENT WITH PSORIATIC ARTHRITIS

- A CASE REPORT

Dijana Perković, Anton Buća, Dušanka Martinović Kaliterna,
Mirela Vlastelica Krstulović, Marina Titlić, Daniela Marasović Krstulović
NEUROPSIHIJATRIJSKI SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS
- DIJAGNOSTIČKA I KLINIČKA OBILJEŽJA
NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
- DIAGNOSTIC AND CLINICAL FEATURES

Suada Mulić-Bačić, Alma Hajdarović, Mario Križić, Drago Antić, Elmina Mulić
ATEROSKLEROZA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM
ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Tomislav Badel, Ladislav Krapac, Jadranka Keros,
Miljenko Marotti, Dijana Podoreški, Mladen Čuljak
OSTEOARTRITIS TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA - PRIKAZ BOLESNIKA
OSTEOARTHRITIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT - A CASE REPORT

Senka Rendulić Slivar
UTJECAJ VJEŽBI NA CIRKULARNOST NATKOLJENICE
DESNE I LIJEVE NOGE KOD OSTEOARTRITISA KOLJENA
INFLUENCE OF EXERCISES ON RIGHT AND LEFT THIGH
CIRCUMFERENCE IN KNEE OSTEOARTHRITIS

Rajko Pavlović, Darija Granec, Stanko Belina, Višeslav Ćuk
SUKLADNOST KLINIČKIH I ULTRAZVUČNIH NALAZA
U HUMEROSKAPULARNOM PERIARTRITISU
COINCIDENCE OF CLINICAL AND ULTRASOUND FINDINGS
IN PERIARTHRITIS HUMEROSCAPULARIS

Darija Granec, Stanko Belina, Krešimir Granec, Rajko Pavlović, Nataša Smiljanec-Lamot
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HUMEROSKAPULARNOG PERIARTRITISA
ULTRAZVUČNOM METODOM
DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERIARTHRITIS HUMEROSCAPULARIS
BY ULTRASOUND

Ladislav Krapac, Vlasta Brozičević, Janko Hančević, Amir Dubravić
MEDICINSKA PROGNOZA RADNIH MOGUĆNOSTI
U BOLESNIKA S KRONIČNIM REGIONALNIM BOLNIM SINDROMOM ŠAKE
MEDICAL PROGNOSIS OF WORKING ABILITY
IN PATIENTS WITH CHRONIC REGIONAL PAIN SYNDROME OF HAND

Sylejman Rexhepi, Remzi Izairi, Mjellma Rexhepi, Vjollca Sahatçiu-Meka,
Hajrije Hundozi-Hyseni, Majlinda Berisha, Blerta Rexhepi
POSTSTREPTOKOKNI REAKTIVNI ARTRITIS U ODRASLIH
POSTSTREPTOCOCCAL REACTIVE ARTHRITIS IN ADULTS

Marinko Artuković, Ana Aljinović, Irena Nadinić-Artuković, Maja Paar-Puhovski
HEERFORDT-WALDENSTROMOV SINDROM U BOLESNIKA S BOLOVIMA
U PODRUČJU LIJEVOG TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA - PRIKAZ BOLESNIKA
HEERFORDT-WALDENSTROM SYNDROME IN PATIENT
WITH LEFT TEMPOROMANDIBULAR JOINT PAIN - A CASE REPORT

Poster

Zoja Gnjidić, Rossana Čizmić, Branko Vukšić
POSTOJI LI KORELACIJA IZMEĐU KRONIČNE VRATOBOLJE,
FUNKCIJE I RADIOLOŠKOG NALAZA?
IS THERE A CORRELATION AMONG CHRONIC NECK PAIN,
FUNCTION AND RADIOLOGICAL FINDINGS?

Dalibor Drugović, Ladislav Krapac
OSTEOARTRITIS KOLJENA S OBZIROM NA NEKE FAKTORE RIZIKA
KNEE OSTEOARTHRITIS WITH REGARD TO SOME RISK FACTORS

Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić
DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA REITEROVE BOLESTI
I PSORIJATIČNOG SPONDILITISA NA TEMELJU KVANTITATIVNE
DERMATOGLIFSKE ANALIZE DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA
DIFFERENTIAL DIJAGNOSTICS BETWEEN REITER'S DISEASE
AND PSORIATIC SPONDYLITIS IN MEN USING QUANTITATIVE
DERMATOGLYPHIC ANALYSIS OF DIGITOPALMAR COMPLEX

Doris Stamenković, Nives Štiglić-Rogoznica, Endi Radović
CREST SINDROM - POTEŠKOĆE LIJEČENJA
CREST SYNDROME - TREATMENT CHALLENGES

Iva Popović, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Ante Muljačić, Tatjana Nikolić,
Kristina Potočki, Maja Prutki, Iva Žagar, Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić
ASEPTIČNA NEKROZA GLAVE BEDRENE KOSTI - PRIKAZ BOLESNIKA
AVASCULAR NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD - A CASE REPORT

17:40-18:00 *Stanka*

18:00-18:45 *Sponzorirano priopćenje*

Božidar Ćurković
NESTEROIDNI ANTIREUMATICI - BALANS IZMEĐU
GASTROINTESTINALNIH I KARDIOVASKULARNIH NUSPOJAVA
NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATIC DRUGS - BALANCE BETWEEN
GASTROINTESTINAL AND CARDIOVASCULAR SIDE EFFECTS

21:00 *Zajednička večera*

Nedjelja, 19. listopada 2008.

9:00-13:00 *Izlet*

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

IZ PROŠLOSTI
HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a
FROM THE HISTORY
OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

Goran Ivanišević

Sažetak

U radu su prikazani neki aspekti djelovanja Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkoga zbora. Društvo je osnovano 1947. godine kao Sekcija za reumatologiju, balneoklimatologiju i fizikalnu medicinu HLZ-a. Godine 1967. od postojeće Sekcije se osnivaju dvije nove: Reumatološka sekcija i Sekcija za fizikalnu

medicinu i rehabilitaciju. Godine 1992. Reumatološka sekcija nastavlja djelovati kao novoosnovano Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a. Otada započinje najaktivnije razoblje djelovanja čiji je rezultat dobivanje organizacije 13. Mediteranskoga reumatološkoga kongresa 2009. godine u Cavtatu.

Ključne riječi

Hrvatsko reumatološko društvo, kongresi, edukacija, specijalnost, dužnosnici

Summary

Some aspects of activity of Croatian Society for Rheumatology of Croatian Medical Association are presented. It is founded in 1947. as Croatian Medical Association Section for Rheumatology, Balneoclimatology, and Physical Medicine. In 1967. the previous Section is divided in the two new ones: Rheumatology Secti-

on and Section for Physical Medicine and Rehabilitation. In 1992. Rheumatology Section is transformed in new Croatian Society for Rheumatology. From that time began the most active time resulted in organization of 13th Mediterranean Congress of Rheumatology in Cavtat in 2009.

Key words

Croatian Society for Rheumatology, congresses, education, speciality, officers

Uvod

Podroban prikaz razvitka hrvatske reumatologije dao je Theodor Dürriegl 2005. godine u knjizi "Reumatologija u Hrvatskoj" (1), čijega ćemo se teksta držati u ovome radu.

Hrvatski liječnički zbor je osnovan u Zagrebu 26. veljače 1874. kao "Sbor liečnikah kraljevine Hrvatske i Slavonije". Godine 1911. osnovane su u Zboru prve stručne sekcije, za kirurgiju i za internu medicinu. Godine 1933. u godišnjem izvješću spominje se da su u Zboru uspješno radile kirurška, internistička, dermatološka i pedijatrijska sekcija. Godine 1936. osnivaju se oftalmološka, socijalnomedicinska i radiološka sekcija te sekcija za povijest medicine, a 1937. ftizeološka i neuropsihijatrijska sekcija. Godine 1939. Zbor ima 10 sekcija, od kojih devet uspješno radi. Iste godine, osnutkom Banovine

Hrvatske, Zbor mijenja ime u Hrvatski liječnički zbor, a sekcije postaju "stručna društva". Nakon Drugoga svjetskog rata, krajem rujna 1945., Zbor na skupštini 30. rujna 1945. mijenja ime u "Zbor liječnika Hrvatske" (2) i u njemu se postupno osnivaju specijalističke sekcije.

Dr. Drago Čop (1898.-1963.), začetnik reumatologije u Hrvatskoj, odlučio je osnovati stručnu sekciju Zbora, koja bi okupljala liječnike koji se bave reumatskim bolestima. U kratkom osvrtu na razvitak reumatologije u Hrvatskoj, Čop spominje da je u Zboru 15. rujna 1936. održana osnivačka skupština Sekcije za radiologiju, elektrologiju, fizioterapiju i balneologiju, u kojoj je pored njega djelovao i naš kasniji istaknuti balneolog dr. Leo Trauner. Ta je Sekcija od 1947. godine nadalje radila kao Rentgenološko-radiološka sekcija (3).

Dana 30. lipnja 1947. održana je Centralnoj reuma-stanici u Mihanovićevoj ulici 3 u Zagrebu osnivačka skupština Sekcije za reumatologiju, balneoklimatologiju i fizikalnu medicinu Zbora liječnika Hrvatske. Na osnivačkoj skupštini bili su: prof.dr. Josip Breitenfeld - neurolog, prof.dr. Jozo Budak - fizijatar, prim.dr. Drago Čop - neurolog-reumatolog, dr. Herman Jurak - neuropsihijatar koji je radio uz Čopa i od Ministarstva rada FNRJ, rješenjem od 3. rujna 1947., dobio titulu "specijalista iz reumatologije" (4), prof.dr. Danko Riessner - neurokirurg, prof.dr. Dinko Sučić - internist, prim.dr. Luj Thaller - internist, dr. Leo Trauner - bez specijalizacije, općepriznati balneolog i dr. Anka Zdunić-Orešković - fizijatar, koja je dulje vremena radila uz Čopa.

Upravni odbor Sekcije činili su: predsjednik Budak i tajnik Trauner 1947.-1948. Sljedeći su predsjednici bili: D. Čop 1949.-1960., H. Jurak 1961., Oskar Plevko 1962.-1964. i T. Dürriegl 1965. do razdvajanja na Reumatološku i Sekciju za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju 1966. godine. Tajnici su bili: L. Trauner 1947.-1948., Zvonimir Kušević, Čopov suradnik u Centralnoj reuma-stanici, 1949.-1955., Jovan Kalentić, iz iste ustanove, 1956.-1959., T. Dürriegl 1960.-1962., godine 1962. izabran je Zlatko Domljan za drugoga tajnika, Z. Domljan 1963.-1964. i Marijan Vitauš 1965.-1966. Kasnije je upravni odbor proširivan funkcijom dopredsjednika, blagajnika, članovima bez posebnih funkcija te nadzornim odborom. Svi su ti podatci djelomično zabilježeni "izvještajima o radu sekcija" u "Liječničkom vjesniku", dok se od 1954. bilježe i

Godišnji stručni sastanci

Početkom 1963. predložio je dr. Dürriegl da se osim "redovitih mjesečnih sastanaka", koji su se i nadalje redovito održavali, organizira svake godine "godišnji sastanak" s određenom tematikom, s gostima iz drugih krajeva Jugoslavije, a po mogućnosti i iz inozemstva.

Prvi godišnji sastanak Sekcije održan je u Zagrebu, u prostorima Zbora liječnika, od 15. do 18. svibnja 1963. Organizirao ga je dr. Dürriegl sa suradnicima iz Zavoda u Mihanovićevoj ulici, profesor Oskar Plevko i njegovi suradnicima iz KBC-a Zagreb na Rebru, profesor Franjo Gračanin iz njegova zavoda u Bolnici "Dr. Mladen Stojanović" (danas KB "Sestre milosrdnice") te fizijatri iz Zavoda za ortopedsku pomagala u Božidarevićevoj ulici u Zagrebu. Prvoga dana izloženo je 13 referata iz područja fizijatrije i rehabilitacije - govorili su, među ostalima, profesori Plevko, Budak i Čedomil Plavšić iz Opatije, drugoga dana 13 referata iz područja reumatologije, dok su trećega dana na dnevnom redu bili referati iz balneoklimatologije i talasoterapije. Četvrtoga dana bio je posjet Stubičkim Toplicama, navečer zajednička večera. Sastanak je pratila izložba farmaceutске industrije (8).

objavljuju u časopisu "Reumatizam", koji je Čop pokrenuo iste godine kao "najljepši doprinos proslavi 80. godišnjice osnutka Zbora liječnika Hrvatske" (5).

Od osnutka 30. lipnja 1947. do razdvajanja zajedničke Sekcije, 1966. godine, održano je ukupno 137 sastanaka, većinom "redovitih mjesečnih sastanaka", kako su se nazivali. Sadržajem je 91 sastanak bio posve stručni, 22 organizacijska, a za 24 nema podataka o dnevnom redu. Među uglednicima koji su na njima predavali spominju se: Robert M. Stecher (Ohio, USA), Abraham Leon Rivelis (Buenos Aires), Tommaso Luccherini (Rim), Jacques-André Lièvre (Paris) i František Lenoč (Prag). Tematika predavanja bila je većim dijelom reumatološka (57,6%), manjim fizijatrijska (26,1%) i balneološka (16,3%). Podrobne podatke sakupljao je doc. Dürriegl uoči razdvajanja zajedničke Sekcije i čuvaju se u pismohrani današnjega Hrvatskoga reumatološkog društva.

Razdvajanje Sekcije razmatrano je 2. studenoga 1966. Prijedlog je obrazložio doc. Dürriegl i nakon opširnog komentara dr. Juraka, jednoglasno je odlučeno zamoliti Glavni odbor Zbora liječnika Hrvatske da postojeća zajednička Sekcija nastavi rad kao "Reumatološka sekcija" i da se osnuje nova "Sekcija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju". Pozitivnu odluku o prihvatanju toga prijedloga donio je Glavni odbor Zbora 14. prosinca 1966. (6).

Nova je Reumatološka sekcija službeno konstituirana 1. veljače 1967. (7) i njezin se rad pomno prati u časopisu "Reumatizmu".

Drugi "godišnji sastanak" je održan od 23. do 26. travnja 1964. u Opatiji. Glavni je organizator bio tadašnji predsjednik Sekcije prof. Plevko. Tema je bila "Fizijatrija i turizam", gost prof. H. Pflaiderer - predsjednik udruženja fizijatara SR Njemačke te fizijatri iz Beograda i Sarajeva (9). U programu je, u zagradama, otisnut podnaslov "kongres".

Treći "godišnji sastanak (kongres)" održan je u Krapinskim toplicama od 3. do 5. lipnja 1965. Tu su prvi puta u našu sredinu došli Zagorka Berović iz Beograda s referatom o fokalnoj infekciji, Ivan Krampač iz Maribora s prikazom liječenja gonartroze, Boris Nedvidek iz Novoga Sada o liječenju oštećenog lumbalnog diska, Ivo Ruszkowski iz Ortopedske klinike u Zagrebu o operativnom liječenju koksartroze, Veljko Mandić o primjeni lumbalnog steznika i mnogi drugi. Sastanak je okupio sudionike iz svih grana medicine, koji se bave bolestima sustava za kretanje (10).

Četvrti godišnji sastanak (kongres) održan je pod okriljem Splitskih toplica, u Splitu od 26. do 28. svibnja 1966. Sudionika je bilo iz svih krajeva tadašnje države. Počasni gost prof.dr. František Lenoč iz Praga došao je s dr.

Vaclavom Rejholecem, kasnije glavnim tajnikom EULAR-a. Teme su bile iz sve tri struke u Sekciji. Prof. Lenoch je u

zdravici pri rastanku kazao da stručna razina skupa daleko nadilazi uobičajenu razinu regionalnog sastanka (11).

Hrvatsko-slovenski reumatološki simpoziji u Dobrni

Nakon godišnjih reumatoloških sastanaka u različitim mjestima u Hrvatskoj slijedili su sastanci hrvatskih i slovenskih reumatologa u Dobrni. Za to je zaslužan dr. Jože Križnič (1925.-1986.), “šef-zdravnik” u lječilištu Dobrna, kojega je Ministarstvo zdravstva SR Slovenije uputilo u Zagreb na specijalizaciju iz fizikalne medicine i rehabilitacije.

“Prvi stručni sastanak reumatologa Hrvatske i Slovenije” održan je od 28. do 30. rujna 1967. U programu je, u zagradama, nadopisano “Peti godišnji sastanak hrvatske Reumatološke sekcije”. Predsjednik organizacijskoga odbora bio je Križnič, potpredsjednici H. Jurak (Zagreb) i prof. Bogomil Vargazon (Ljubljana). Glavna tema - naslov simpozija bio je “Simpozij o bolestima šake”, čiji su svi radovi objavljeni u izvanrednom broju časopisa “Reumatizam” 1969. godine (12). Prisutno je bilo više od 100 reumatologa, fizijatarata, internista, ortopeda, neurologa, radiologa i liječnika opće medicine iz svih krajeva Jugoslavije. Gosti su bili reumatolozi iz Lenochovog instituta u Pragu. Održano je više od 40 predavanja, iz patologije sustava za kretanje, a trećega dana i balneološki referati. Pri završetku sastanka konstituiran je inicijativni odbor za osnutak Reumatološke sekcije Slovenskog zdravniškog društva (13).

Drugi je sastanak održan u Dobrni 25.-27. rujna 1969. Glavni sponzor bila je tvornica “Lek” iz Ljubljane koja je prvi dan organizirala zajednički izlet autobusima u Logarsku dolinu i na izvor Savice. Drugoga dana održan je simpozij o bolestima stopala, čiji su svi referati objavljeni u izvanrednom broju časopisa “Reumatizam” (14). Druga tema bila je “Moderni terapijski postupci i metode”. Poslije podne održano je “Farmakoterapijsko poslijepodne”, što je postalo uobičajeno, uz prikazivanje medicinskih filmova (15).

Treći sastanak u Dobrni, 30. rujna do 2. listopada 1971., nosio je naslov “Sastanak reumatologa Slovenije i Hrvatske”. Glavna je tema bila “Simpozij o ankilozantnom spondilitisu”. Uvodne referate održali su Mirko Dražen Grmek, Jelena Krmpotić-Nemanić, M. Bevandić (Sarajevo), Hans-Georg Fassbender i Hartwig Mathies iz Njemačke, a potom su slijedila 22 predavanja referen-

ta iz svih krajeva tadašnje države. U okviru druge teme “Suvremena terapija upalnog reumatizma i njene komplikacije” govorila su ponajprije dva ugledna gosta iz Austrije: H. Jesserer o oštećenjima skeleta kortikosteroidima i K. Chlud o primjeni citostatika. Slijedilo je farmakoterapijsko poslijepodne i prikazivanje medicinskih filmova (16), a svi su referati tiskani u izvanrednom broju “Reumatizmu” 1974. godine (17).

Četvrti simpozij u Dobrni, 25. do 27. listopada 1973., bio je posljednji. Teme su bile bolesti koljena, programska terapija i rehabilitacija reumatskih bolesnika i laboratorijska dijagnostika upalnog reumatizma. U terapijskoj temi predavali su prof. S. Bozsoky iz Budimpešte i dr. A. Hlavaček iz Marijanskih Lazni, dok je u nizu laboratorijskih referata govorio suradnik prof. Mathiesa iz Bad Abbacha, prof. G. Bach, osvrnuvši se kritički na upitnu specifičnost nalaza reumatoidnog faktora u reumatoidnom artritisu. Na Simpoziju je internist Božidar Vrhovac, kao klinički farmakolog prikazao načela kliničkog ispitivanja tzv. antireumatika. Zvezdana Henneberg je napisala na kraju svoga izvješća “Razišli smo se u nadi da ćemo se za dvije godine opet sastati u Dobrni” (18). To se, nažalost, nije ostvarilo.

U znak zahvalnosti dr. Križniću, posvećen mu je “Peti zajednički sastanak reumatologa Hrvatske i Slovenije”, održan u Crikvenici 15. i 16. travnja 1988. u prisutnosti udovice Zore i kćerke Kornelije. Sastanak su otvorili predsjednici obje Sekcije, prof. Z. Domljan i prim. Mojca Kos-Golja, dok je prof. Dürriegl govorio o dr. Križniću. Slijedio je niz kliničkih reumatoloških prikaza dr-a Krampača, Rozmana, Turka i Rupenović iz Slovenije te Čunovića, Vlaste Brozičević i Zoje Gnjudić iz Hrvatske, dok je Ivan Brozičević prikazao razdoblje od 100 godina organiziranog zdravstvenog turizma u Crikvenici (19).

Slovenski reumatolozi su organizirali još jedan zajednički sastanak u Dobrni, 5. i 6. lipnja 1989. Uz inozemne goste H. M. Moutsopoulosa iz Grčke, koji je govorio o Sjögrenovu sindromu i R. M. Bernsteina iz Velike Britanije o ENA-protutjelima, slovenski i hrvatski sudionici su održali niz prikaza (20).

Reumatološki dani u spomen Drage Čopa

Nakon “četvrte Dobrne” postavilo se pitanje daljnjeg sastajanja hrvatskih reumatologa. U Klinici na Rebru specijalizirao je fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Želimir Maštrović iz Zadra. On je već pomagao profesoru Veljku Mandiću u organizaciji dvaju “Fizijatrijskih dana”. Predložio je prof. Dürriglu sastajanje reumatologa u Zadru, gdje bi on preuzeo brigu oko organizacijskih i drugih pi-

tanja. Ovo je bio drugi nastavak znanstvenog, stručnog i društvenog djelovanja Reumatološke sekcije u duhu Drage Čopa, u čiju su čast “zadarski dani” nazvani “Jugoslavenski reumatološki dani u spomen Drage Čopa”.

Godinu 1977. Svjetska je zdravstvena organizacija proglasila “godinom reumatizma” (21), što je bio lijep povod ponovnoga sastanka reumatologa.

Prvi reumatološki dani održani su u Zadru od 21. do 24. rujna 1977. u prostorima hotelskog poduzeća "Borik". Teme su bile: socijalni aspekti reumatskih bolesti - uvodni je referat podnio dr. Mijo Šimunić iz Škole narodnog zdravlja, suvremena dijagnostika i novosti u dijagnostici reumatskih bolesti - uvodničar prim. Zagorka Berović iz Reumatološkog instituta u Beogradu te suvremeno liječenje reumatskih bolesti s uvodnom usklađenom diskusijom koju je moderirao prof. Dürriegl. Društveni je program obuhvatio posjet Stalnoj izložbi crkvene umjetnosti, zajedničku dalmatinsku večeru i izlet brodom na ribarski piknik (22). Dr. Maštrović, član uredničkog odbora zadarskoga medicinskog časopisa *Medica Jadertina*, uspio je izbor prikazanih radova objaviti u tom časopisu (23). Uspjeh Prvih dana potaknuo je osnutak trajnog organizacijskog odbora koji će brinuti za nastavak Reumatoloških dana u spomen Drage Čopa. Tajnik odbora i svih daljnjih sastanaka bio je Želimir Maštrović, dok je prof. Dürriegl, kao predsjednik odbora, osmišljao znanstveno-stručni program i predlagao predavače.

Drugi su zadarski dani održani od 31. svibnja do 3. lipnja 1979. Na njima je po prvi put upriličen "susret u predvečerje" na terasi Taverne Jadertine u Boriku, što je u divnom ambijentu pružilo poseban čar za prve susrete sudionika. Stručni je program obuhvatio tri glavne teme: reumatske bolesti kao javno-zdravstveni problem - uvodničar prof. M. Mimica iz Zagreba, hiperuricemija i urički artritis - uvodničar M. Vabušek iz Zadra i bolno koljeno - usklađena diskusija reumatologa, ortopeda, fizijatarata i fizioterapeuta. Slijedile su novosti u liječenju reumatskih bolesti, jedna od kongresnih tema, koja je imala znatnu potporu predstavnika farmaceutske industrije (24). Dr. Maštrović se pobrinuo da se predani rukopisi referata objave u časopisu *Medica Jadertina* (25).

Treće reumatološke dane, 13.-16. svibnja 1982., suorganizirali su Reumatološka i Vertebrološka sekcija našega Zbora i Znanstvena jedinica Medicinskoga centra Zadar. Okupilo se više od 200 sudionika. U program

Kongresi Hrvatskoga reumatološkog društva

Prvi kongres Hrvatskoga reumatološkog društva održan je 21.-23. travnja 1994. u Opatiji, s četiri glavne teme: upalne reumatske bolesti dječje dobi, upalne reumatske bolesti odrasle dobi, dijagnostika i terapija osteoartritoza te osteoporoza, a prikazani su i radovi u okviru slobodnih priopćenja. Vodio ga je predsjednik Društva prof. Domljan (32,33).

Drugi kongres održan je na istome mjestu, od 13. do 15. listopada 1997. pod predsjedanjem profesora Ive Jajića, tadašnjega predsjednika Društva. Teme su bile: novi pristup dijagnostici, liječenju i prognozi reumatoidnog artritisa, infekcija i artritis te slobodna priopćenja. Uz to su održana dva razgovora oko okruglog stola, dva satelitska simpozija i dva tečaja trajne izobrazbe liječ-

su bile dvije usklađene diskusije "Bol" i "Cervikogena glavobolja", a teme "Izvanzglobni reumatizam", "Novosti u dijagnostici", "Novosti u liječenju" te nekoliko "slobodnih tema" (26,27).

Na 8. kongresu reumatologa Jugoslavije, 1980. godine u Portorožu, zaključeno je da se zadarski reumatološki dani održavaju redovito svake četvrte godine između saveznih kongresa.

Četvrti su zadarski dani održani od 17. do 19. rujna 1986. Stručni je program započeo usklađenom diskusijom "Upalni proces u reumatoidnom artritisu" u kojoj su sudjelovali H. G. Fassbender, R. J. Horton i R. Manthrope, a dalje se rad nastavio usporedo u tri dvorane: "Reumatske bolesti starije dobi" moderirao je Z. Domljan, a "Reumatske bolesti dječje dobi" B. Taseški. Održano je i tradicionalno "terapijsko poslijepodne". Okupilo se oko 300 sudionika, koje je dr. Maštrović ponovo oduševio ukusnim suvenirima (na svakom skupu drugačijim, ali uvijek nešto kulturno ili umjetničko što podsjeća na Zadar) i izvrsno organiziranim izletom (28). *Medica Jadertina*, u novoj opremi, objavila je radove s toga skupa (29).

Peti, posljednji zadarski dani održani su od 9. do 12. svibnja 1990. Okupio se velik broj sudionika, pored reumatologa došli i dermatolozi. Nakon uvodnih referata, predavanja o psorijatičnom artritisu održavana su usporedo u tri dvorane. Druga je tema bila "Kožne promjene kod reumatskih bolesti i zglobne promjene kod bolesti kože", a treća "Kožne nuspojave antireumatske terapije". Prikazano je 120 referata, održana dva okrugla stola o novijim antireumaticima i tradicionalno "terapijsko poslijepodne". Trećeg dana kiša i nemirno more nisu omeli izlet brodom oko zadarskih otoka, kako je zabilježio Z. Domljan "ukusno jelo i piće te pjevačka klapa koja nas je pratila na brodu i mjestima gdje smo pristajali, preobratali su kišni dan u trajnu i nezaboravnu uspomenu" (30). Ž. Maštrović je uredio zbornik radova u suplementu *Medice Jadertine* (31).

Oba puta prisustvovali su i gosti iz inozemstva sa zanimljivim predavanjima (34,35).

Kad je predsjednikom Društva postao Božidar Ćurković, dogovoreno je da će se sastanci našega Društva organizirati po uzoru na kongrese EULAR-a, kao godišnji skupovi odn. kongresi tijekom jeseni i to na različitim mjestima diljem Hrvatske, a s proljećem jedan stručni sastanak u Zagrebu.

"Prvi godišnji skup" je održan - zbog tradicije, a i želje da se sastanemo tamo gdje smo se posljednji put razišli, u Zadru, 15.-17. listopada 1999. Predavanje u spomen Drage Čopa "Kombinirana terapija reumatoidnog artritisa" održala je Đurđica Babić-Naglić. Teme su bile: reumatoidni artritis, osteoartritis, spondilartropatije, bolna

kriza i prirodni ljekoviti činitelji u reumatskim bolestima, a prikazana su i slobodna priopćenja (36,37).

Drugi je skup, nazvan "kongresom", održan na Plitvičkim jezerima 20.-22. listopada 2000. Predavanje u spomen Drage Čopa "Nesteroidni antireumatici - sadašnje stanje i perspektive" održao je Božidar Čurković. Teme su bile: sustavni eritemski lupus i ankilozantni spondilitis, a prikazana su i slobodna priopćenja (38,39).

Slijedio je Treći godišnji kongres u Cavtatu, 9.-11. studenoga 2001. Predavanje u spomen Drage Čopa "Kliničko značenje laboratorijskih pretraga u reumatologiji" održala je Nada Čikeš. Glavne teme su bile: vaskulitisi i fizikalna terapija i rehabilitacija reumatskih bolesti, a prikazana su i slobodna priopćenja (40,41).

Četvrti godišnji kongres održan je na Brijunima, 18.-20. listopada 2002. Predavanje u spomen Drage Čopa "Radiološka dijagnostika reumatskih bolesti" održala je Kristina Potočki. Glavne su teme bile sindromi preklapanja i križobolja, a prikazana su i slobodna priopćenja (42,43).

Peti godišnji kongres bio je u Šibeniku-Solarišu, 17.-19. listopada 2003. Predavanje u spomen Drage Čopa "Endoprotetski zahvati u reumatskih bolesnika" održao je Dubravko Orlić. Glavne teme su bile: reumatoidni artritis i rame u muskuloskeletnim bolestima, a prikazana su i slobodna priopćenja (44,45).

Šesti godišnji kongres održan je u Hvaru, 15.-17. listopada 2004. Predavanje u spomen Drage Čopa "Epidemiologija i dijagnostika Sjögrenovog sindroma" održao je Blaž Rozman. Glavne teme su bile: spondilartropatije i kuk u reumatskim bolestima, a prikazana su i slobodna priopćenja (46,47).

Drugi reumatološki sastanci i kongresi

Dvije godine nakon osnutka zajedničke reumatološko-balneološko-fizijatrijsko sekcije Zbora Čop je organizirao "Prvi naučni sastanak za reumatologiju, balneologiju i fizikalnu medicinu" u Zagrebu 15.-17. prosinca 1949. Teme su bile: 1. Organizacija zdravstvene službe iz područja reumatologije, balneoterapije i fizikalne medicine, 2. Liječenje kronične reumatične upale zglobova, 3. Balneoterapija kronične reumatične upale zglobova te 4. slobodne teme iz svih triju područja, navedenih u naslovu sastanka. Skup je počeo u Zagrebu, u velikoj dvorani Zbora liječnika, a pozdravio ga je predsjednik Zbora dr. August Forenbacher. Drago Čop je održao uvodne referate u prvu i drugu glavnu temu, dok su sudionici iz drugih republika većinom govorili o balneoterapiji, a poneki o rehabilitaciji, gdje je Jozo Budak imao glavnu riječ. Prikazano je 37 referata, u vrijeme kada se jedva tko bavio reumatskim bolestima. Bilo je zanimljivih predavanja: Ljubomir Božović - tada asistent u Zavodu za fiziologiju - govorio je o hormonima nadbubrežne kore, prof. Ante Šercer o tonzilama

Sedmi godišnji kongres bio je u Rovinju, 14.-16. listopada 2005. Predavanje u spomen Drage Čopa "Promjene kože u reumatskim bolestima". održao je Ivan Dobrić. Glavne teme bile su: osteoartritis i bubreg u reumatskim bolestima, a prikazana su i slobodna priopćenja (48,49).

Osmi godišnji kongres održan je u Osijeku, 20.-22. listopada 2006. Predavanje u spomen Drage Čopa "Hematološke promjene u upalnim reumatskim bolestima". održao je Ivo Radman. Glavne teme su bile: osteoporoza i reumatske bolesti i trudnoća, a prikazana su i slobodna priopćenja (50,51).

Deveti godišnji kongres bio je u Splitu, 19.-21. listopada 2007. Predavanje u spomen Drage Čopa "Reumatske bolesti u djece - per aspera ad astra" održao je Miroslav Harjaček. Glavne teme su bile: bol u reumatskim bolestima i imunosupresija i infekcija u reumatskim bolestima a prikazana su i slobodna priopćenja (52,53).

Deseti godišnji kongres održat će se u Primoštenu, 17.-19. listopada 2007. Predavanje u spomen Drage Čopa "Iz prošlosti Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a" održat će Goran Ivanišević. Glavne teme će biti: reumatoidni artritis i polimialgija reumatika, a bit će prikazana i slobodna priopćenja (54).

Vrijedno je spomena da je prof. Dürrigl na godišnjoj skupštini Reumatološke sekcije 4. ožujka 1970. predložio svakogodišnje memorijalno predavanje u spomen Drage Čopa, što je tada bilo jednoglasno prihvaćeno (55), ali je provedeno samo jednom kada je prof. Dürrigl održao predavanje 8. veljače 1978. i posvetio ga Čopovu djelu za našu reumatologiju (56).

i reumatizmu, prof. Josip Breitenfeld o lumboishalgiji, Zvonimir Krajina - tada asistent - o miogelozama kao uzroku glavobolje, prof. Danko Riessner o operativnim zahvatima u reumatskim bolestima, a prof. Milan Smokvina o rendgenskoj terapiji bolesti zglobova. Dva istaknuta zagrebačka profesora interne medicine pojavila su se kao predavači: Dinko Sučić je govorio o kliničkoj slici, a Vinko Vuletić o liječenju akutne reumatske upale srca. Knjižica s programom i sažecima predavanja na tom skupu dragocjena je iz više razloga. Zanimljivo je vidjeti koliki je broj Čopovih suradnika iz "Reumastanice" sudjelovao s referatima: Davor Matković o fangoterapiji reumatskih bolesti, Leo Trauner o katalitičkom djelovanju balneoterapije i o neuralnoj patologiji i terapiji reumatizma te Zvonimir Kušević o primjeni lokalnih anestetika u reumatskih bolesti. No najzanimljiviji referat bio je, po mišljenju profesora Dürrigla, prikaz Anke Zdunić o "liječenju zlatnim solima". Sažetak tog referata je najopširniji, a dr. Zdunić navodi kako je u njihovoj ustanovi liječenje solima zlata počelo 1942. godi-

ne. Liječeno je 57 bolesnika: 31 žena s “kroničnim poliartritisom” (primarnim ili sekundarnim - prema tadašnjoj nomenklaturi) i 26 muškaraca od kojih je desetero bolovalo od ankilozantnog spondilitisa. Primijenjeni su Solganal i Solganal B, bolesnici su laboratorijski kontrolirani (pregled mokraće, krvne slike i sedimentacije eritrocita) te je nađeno 8 slučajeva leukopenije, jedan s eozinofilijom od 15%, 3 s “lakšim toksičnim dermatitisom”, a samo u jedne bolesnice krvavi enterokolitis; tako je liječenje prekinuto u četvero zbog “komplikacija”, a u dvoje zbog pogoršanja bolesti tijekom terapije. Zaključna je ocjena vlastitih iskustava pozitivna: izrazito poboljšanje postignuto je u 31 bolesnika, dok je u 18 stanje ostalo nepromijenjeno (57). Sastanku je prisustvovao i student medicine Theodor Dürriegl, ne sluteći da će mu reumatologija postati životni poziv.

U jesen 1953. održan je u Zagrebu II. naučni sastanak za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju. Među predavačima su bili: prof. Stanojević i Zagorka Berović iz Beograda, akademik Tavčar iz Ljubljane, prof. Marko Ciglar iz Sarajeva, prof. Dimitrije Atanacković iz Skopja. Prva tema je bila “Hormoni i reumatična upala”, u kojoj je vlastita iskustva u liječenju kortizonom i ACTH-om iznijela Anka Zdunić iz Reuma-stanice. Potom se raspravljalo o rehabilitaciji, o različitim koštanozglobnim bolestima i malformacijama, a na kraju je slijedio niz preglednih referata o lumbalgiji s aspekta različitih medicinskih grana: u reumatologiji Čop, u internoj medicini D. Sučić, u ginekologiji S. Vidaković, pri mehaničkim etiološkim faktorima B. Breclj i pri statičkim deformacijama stopala Z. Mihelić, uz osvrt na diferencijalnu dijagnozu A. Manzoni. Društveni program obuhvatio je posjet Stubičkim toplicama i Sisačkom jodnom lječilištu te operu “Nikola Šubić Zrinski” u Hrvatskom narodnom kazalištu (58). Sadržaji predavanja su tiskani unaprijed u programu sastanka, što je imalo veliku vrijednost za sudionike koji su se željeli pripremiti za raspravu, na čemu je Čop inzistirao i prigodom III. Kongresa. U programu se nalazila i Skupština delegata Saveznih odbora za reumatologiju i fizikalnu medicinu glede osnivanja Udruženja reumatologa Jugoslavije, radi uključenja u europsku reumatološku obitelj. Na kraju je donesena Rezolucija u kojoj je, manje-više, ponovljeno sve ono što je Čop predlagao na kongresu u Splitu još 20 godina ranije - nadopunjeno preporukama usklađenima sa tadašnjim ustrojstvom zdravstvene službe i države (59).

Neumorno Čopovo nastojanje urodilo je plodom te je 20. listopada 1954. u Zagrebu održan konstituirajući sastanak predstavnika sekcija za reumatologiju i fizikalnu medicinu iz NR Hrvatske, Bosne i Hercegovine te predstavnika Reumatološke sekcije Srpskog lekarskog društva (tamo je od početka reumatološka sekcija osnovana zasebno, jer se fizikalna medicina odvajala od svih drugih

struka i razvijala samostalno, udružena s medicinskom rehabilitacijom). Osnovano je Udruženje reumatologa Jugoslavije, za sjedištem u u Zagrebu, a predsjedništvo je izabrano ovako: predsjednik D. Čop, potpredsjednik Marko Ciglar (Sarajevo), tajnik Herman Jurak (Zagreb) te članovi dr. Branimir Haramustek (Zagreb), prof.dr. Branko Stanojević (Beograd), prof.dr. Dinko Sučić (Zagreb) i akademik Igor Tavčar (Ljubljana). Tu je odlučeno da se idući sastanak reumatologa održi u Sarajevu i Ilidži 14.-16. rujna 1955. što nije uspjelo. Časopis “Reumatizam” proglašen je službenim glasnikom Udruženja reumatologa Jugoslavije, a u urednički odbor delegirani su M. Ciglar, B. Stanojević i I. Tavčar (60).

Treći kongres reumatologa Jugoslavije održan je zajedno s prvim kongresom internista u Opatiji 12.-16. svibnja 1959. Prva glavna tema bila je primjena kortikosteroida (23 referata), druga liječenje kronične reumatske upale (11 referata) i slobodne teme (37 referata). Opaženo je brojno sudjelovanje internista reumatologa s referatima, pa i iz Hrvatske. Prvi puta su sudjelovali i predavači iz inozemstva: vodeća poljska reumatologinja prof. Eleonora Reicher, osnivačica i predstojnica reumatološkog instituta u Varšavi i prof. Robert Günther s interne klinike u Innsbrucku (61).

Naša je Sekcija još jednom bila organizator i domaćin saveznog kongresa, IX. kongresa, koji je organizirao Ivo Jajić u Zagrebu, 19.-23. rujna 1984. u hotelu Intercontinental, s brojnim inozemnim sudionicima. Teme su bile: reumatske bolesti i udruženi rad, rehabilitacija reumatskih bolesnika, dijagnostika i terapija reumatskih bolesti, diskusije oko okruglog stola, poster i slobodne teme, sveukupno više od 220 prikaza (62).

Godine 1989. (5.-8. travnja) naša je Sekcija zajedno s Bolnicom za reumatske bolesti i rehabilitaciju “Split-ske toplice” organizirala simpozij o liječenju i rehabilitaciji bolesti sustava za kretanje u Centru za rehabilitaciju, liječenje i odmor “Biokovka” u Makarskoj. Pored zanimljivih stručnih referata, srdačnog druženja i lijepog ambijenta, nezaboravan je ostao posjet malakološkoj zbirici u kojoj ima školjaka iz svih mora svijeta (63).

Spomena je vrijedno da je naša Sekcija krajem 1960-ih godina bila jedan od utemeljitelja Simpozija o bolestima i ozljedama šake. Prof.dr. Sergije Dogan i njegova suradnica prof.dr. Anica Jušić pozvali su prof.dr. Ivana Prpića i Dürriгла pa je sklop od neurologa, neurofiziologa, kirurga-plastičara i reumatologa-fizijatra bio jezgra koja je organizirala i realizirala Prvi simpozij o bolestima i ozljedama šake, u Zagrebu 21.-22. travnja 1969. Oni su se nastavili održavati u prilično redovitim vremenskim razmacima, u Zagrebu i Dubrovniku, sve do raspada Jugoslavije, a bilo ih je ukupno deset (64). Broj sudionika stalno je rastao, jer su već i na prvom simpoziju aktivno sudjelovali ortopedi, specijalisti medicine rada, pa potom internisti, radiolozi i drugi.

Naša Reumatološka sekcija aktivno je sudjelovala i na tradicionalnim Sastancima internista Slavonije koji su se svake godine održavali u Osijeku, zahvaljujući inicijativi vodećeg osječkog internista, prof.dr. Ivana Čandrlića, a počeli su još 1968. godine. Milan Vujčić, koji je u Domu zdravlja Osijek vodio reumatološku ordinaciju završivši poslijediplomski studij reumatologije u Igalu, dao je ideju da se u taj internistički sastanak uklopi i jedan zasebni ali cjeloviti, reumatološki dio. Tamo su naši članovi godinama sudjelovali i iznosili svoje referate, o če-

Međunarodni sastanci

Prvi međunarodni skup održan je u suradnji s Njemačkim reumatološkim društvom (67). Inicijator je bio prof. Mathies, smislili profesori Mathies i Dürriegl, a organizirala Reumatološka sekcija. Održan je 7. i 8. listopada 1978. u Zagrebu, teme: izabrani problemi u ankilozantnom spondilitisu i rijetke bolesti i zanimljivi slučajevi. Prisutno je bilo više od 60 sudionika iz Jugoslavije i Njemačke, a izloženo je 15 referata njemačkih kolega i 24 referata reumatologa iz naše zemlje - četiri iz naše Sekcije.

Uzvratni, drugi susret organizirali su kolege iz Njemačke u Regensburgu i Bad Abbachu 4.-6. rujna 1981. (68). Uz tridesetak sudionika održano je 11 referata naših reumatologa (petero iz naše Sekcije) i 12 referata njemačkih kolega. Tematika je obuhvaćala sve načine liječenja reumatoidnog artritisa, rezultate i nuspojave. Društveni program je u Njemačkoj bio neobično bogat. Na oba je sastanka prof. Dürriegl neumorno prevođio s oba jezika.

Prvi Jugoslavensko-grčki reumatološki dani održani su 26. i 27. svibnja 1978. u Solunu. Organizirali su ga kolege iz uprave jugoslavenskog udruženja zajedno s grčkim reumatolozima. Prikazana su i četiri referata članova naše Sekcije (69).

Drugi reumatološki dani s Grcima održani su u Zagrebu 11. i 12. studenog 1985. Organizator je bila naša Sekcija - prof. I. Jajić, a teme dijagnostika, terapija i rehabilitacija reumatoidnog artritisa, uz brojna slobodna priopćenja. Uz 15-ak referata grčkih kolega izloženo je 40-ak radova naših reumatologa (radovi članova naše Sekcije potekli su iz Zagreba, Zadra, Vele Luke, Krapinskih Toplica i Lovrana) (70).

Sastanci su održani i s kolegama iz Poljskog reumatološkog društva. Prvi u Varaždinskim Toplicama 25. i 26. rujna 1987. 18 istaknutih poljskih reumatologa i nešto veći broj naših prikazalo je 34 predavanja s tematikom liječenja i rehabilitacije te dijagnostičkih problema reumatskih bolesti (71). Uzvratni simpozij organizirali su poljski kolege u Iwonicz-Zdroju, Krosno, 4.-6. lipnja 1990. Od članova naše Sekcije referate su podnijeli A. Jelčić sa sur., Z. Domljan sa sur., I. Jajić, D. Sačer i M. Stanojević, G. Ivanišević sa sur. i Mirjana Miko (72).

mu svjedoče Zbornici koje je neumorni, dragi i gostoljubivi prof. Čandrlić, uspio svaki put izdati pa je to vrijedan doprinos našoj internističkoj, ali i reumatološkoj publicistici. Jubilarni 20. sastanak održan je 1989. godine (65). Domovinski je rat privremeno prekinuo tu tradiciju, ali se ti sastanci nastavljaju, pa su 1999. godine referatima sudjelovali Nada Čikeš, Mirna Sentić, Dubravka Bosnić i prof. Dürriegl, 2000. godine profesori Nada Čikeš, Božidar Čurković i Đurđica Babić-Naglić, a 2004. Katica Šram-Makarević, Višnja Prus i Marija Glasnović (66).

Talijansko-jugoslavenski reumatološki dani održani su u Abano Termama 28. i 29. travnja 1989. Organizaciju je s naše strane vodio I. Jajić, a od naših članova govorili su Zrinka Jajić (sa sur.) o HLA DR antigenima u reumatoidnom artritisu i Z. Domljan (sa sur.) o učestalosti antitireoglobulinskih antitijela u reumatoidnom artritisu (73).

Slovenska reumatološka sekcija potakla je održavanje Prvih jugoslavensko-austrijskih reumatoloških dana pod pokroviteljstvom EULAR-a održanih 13. i 14. svibnja 1988. u Mariboru pod nazivom "Međunarodni simpozij o imunopatogenezi sistemskih bolesti i imunomodulirajućoj terapiji" Sva su predavanja održana na engleskom jeziku, a u dijelu o imunopatogenezi, od naših su članova govorili Z. Domljan (sa sur.) i Nada Čikeš (sa sur.), a u dijelu o imunomodulirajućoj terapiji I. Jajić (74).

Ivo Jajić, koji se u EULAR-u posebno angažirao oko epidemiologije reumatskih bolesti, organizirao je, u zajedništvu sa Stalnim komitetom za epidemiologiju EULAR-a, Komisijom za epidemiologiju jugoslavenskog reumatološkog udruženja i Medicinskom akademijom Hrvatske, Balkansku konferenciju o epidemiologiji reumatskih bolesti, u Zagrebu 14. i 15. studenoga 1986. Uz učešće velikog broja stručnjaka održan je niz zanimljivih predavanja (75). Tom je prigodom Jajić prikazao petogodišnji rad Registra za reumatske bolesti u Hrvatskoj. Jajić je, u organizaciji Stalne komisije za epidemiologiju Udruženja reumatologa Jugoslavije i EULAR-a, realizirao i Prvu konferenciju o epidemiologiji reumatskih bolesti u Dubrovniku, 16.-19. rujna 1990. (76), a pod patronatom Europske lige protiv reumatizma organizirao 18. osteoartrološki simpozij u Dubrovniku 11.-14. rujna iste godine (77).

Članovi Sekcije sudjelovali su i na Prvom bilateralnom simpoziju mađarskih i jugoslavenskih reumatologa posvećenom psorijatičnom artritisu, koji je održan u Szegeđu 4.-6. svibnja 1990.

Na znanstvenom skupu o hipertrofičnoj osteoartropatiji održanom u Firenzi 21.-24. srpnja 1992. kojemu je domaćin bio istaknuti talijanski reumatolog hrvatskoga podrijetla dr. Marco Matucci-Cerinić, predsjedao

je Ivo Jajić. Skup je bio značajan stoga što su na njemu raspravljani i prihvaćeni kriteriji za dijagnozu i procje-

nu bolesti te dogovorena nomenklatura, definicija i klasifikacija bolesti (78).

Reumatologija kao samostojna medicinska grana u Hrvatskoj

Na Trećem sveslavenskom kongresu liječnika u Splitu, 5.-8. listopada 1930., nastupio je dr. Drago Čop, jedini od jugoslavenskih liječnika, s reumatološkim radom "Reumatizam-problem narodnog zdravlja i narodnog gospodarstva" (79). Time započinje Čopova 30-ogodišnja borba za priznanje reumatologije kao samostalne medicin-

ske grane u hrvatskim i tadašnjim jugoslavenskim prostorima. Tu su borbu nastavili njegovi učenici, među kojima se naročito istaknuo Theodor Dürriegl, kao i drugi članovi Sekcije za reumatologiju, balneoklimatologiju i fizikalnu medicinu, Reumatološke sekcije i Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkoga zbora.

Dodiplomska nastava

Organizirani oblik nastave o reumatskim bolestima u Hrvatskoj započeo je 1957. godine, kada su studenti V. godine Medicinskoga fakulteta u Zagrebu dolazili, u skupinama po dvadesetak, jednom tjedno, u Reumastanicu gdje im je prim. Čop u dva školska sata izložio problematiku reumatskih bolesti. Osim opisa kliničkih slika, prikaz je obuhvatio epidemiološke podatke o učestalosti diljem svijeta, o liječenju i rehabilitaciji te utjecaj reumatskih bolesti na bolesnikovu radnu sposobnost. Ti su se seminari održavali u okviru tečajeva iz medicine rada u kolegiju Higijena i socijalna medicina, dogovorno između prim. Čopa i prof. Branka Kesića. Dr. Dürriegl je svakog tjedna za studente pripremio dva do tri bolesnika, uz njihovu privolu, s nekom od "velikih" reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, artroza kuka ili koljena). Kad je prim. Čop 1960. godine umirovljen, ovaj oblik nastave je obustavljen.

Prema nastavnom planu bio je u kolegiju interne medicine predviđen određeni broj sati za bolesti sustava za kretanje i vezivnog tkiva, koji se 1960-ih godina održavao prema sklonosti pojedinog predavača - na Rebru prof. Zdenko Radošević i dr. Zvonimir Horvat. Za skupine studenata koji su internu medicinu slušali na Internoj klinici u bolnici "Dr. Ozren Novosel" (današnja KB "Merkur"), pozvao je prof. Erik Hauptmann doc. Dürriegl kao predavača za navedeno poglavlje (15 sati), što je on obavljao od početka 1970-ih godina do 1979. kada je, na poziv prof. Hauptmanna i prof. Zdenka Škrabala, nastavu preuzeo prim. Slavko Čunović, održavajući ju do svog umirovljenja 1993. godine. Reumatologija je *de facto* 1973. ušla u kurikulum nastave u okviru turnusa iz interne medicine sa 16 sati teorijske nastave i seminara, a danas se ta nastava održava na medicinskim fakultetima u Zagrebu, Rijeci, Osijeku i Splitu.

U srpnju 1966. prešao je doc. Dürriegl u KBC Zagreb - Rebro kao predstojnik Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, što ga je 1963. osnovao prof. Oskar Plevko (1916.-1965.). Izvorno fizijatar, Plevko je za studentskog boravka u Sjedinjenim Američkim Državama proveo neko vrijeme kod čuvenog reumatologa Josepha L. Hollandera te se, po povratku, u svojem Zavodu dobrim dijelom usmjerio prema reumatologiji (80). Doc. Dürriegl

je, zajedno sa suradnicima koje je zatekao, nastojao tome Zavodu dati izrazitiji "reumatološki profil", ne samo hospitaliziranjem teških bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, nego i mijenjanjem naziva Zavoda. Na Internoj klinici su većinom zastupali stajalište angloameričkih institucija da je reumatologija integralni dio interne medicine. To im nije osporavano, ali je činjenica da se, za razliku od američkih, nijedan od naših internista tada još nije opredijelio za reumatologiju, koja se u našoj internoj medicini nije sustavno gajila. A i u onih sporadično na odjele primanih bolesnika provodila se samo medikamentna terapija, bez suradnje s fizijatrima. Prof. Dürriegl je uspjelo ubrzo uspostaviti tu suradnju, ali je moralo proći podosta vremena da bi i naši internistički reumatolozi prihvatili davno europsko stajalište kako bez fizikalne terapije nema uspješnog liječenja reumatskih bolesnika.

Zavod je najprije nazvan Zavod za rehabilitaciju reumatskih bolesnika, potom Zavod za reumatske bolesti i rehabilitaciju, sve dok prof. Zlatko Domljan nije uspio da taj zavod 11. studenoga 1992. postane Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju.

Osim Zavoda i Klinike na Rebru valja spomenuti i reumatološki istaknute centre, koje je osnovao i vodio prof. Jajić, sam u reumatološkoj ordinaciji Ortopedske klinike, a kasnije u Klinici u KB "Dr. Mladen Stojanović" (danas "Sestre milosrdnice") razvivši svestranu nastavnu, znanstvenu i publicističku djelatnost. Prvi je, zajedno s Andrijom Kaštelanom, istraživao antigene HLA-sustava u našoj populaciji, u ankilozantnom spondilitisu i u psoriatičnoj artropatiji, objavio "Reumatologiju" (1995.), utemeljio Registar reumatskih bolesti i osnovao udrugu reumatskih bolesnika s vlastitim časopisom (81).

U nastavnom planu i programu Više medicinske škole u Zagrebu reumatologija se našla još 1960-ih godina u smjeru za fizioterapeute, a kasnije i za radne terapeute. Teorijski je dio održavao doc. Dürriegl, a praktični, najprije u Zavodu u Mihanovićevoj ulici prim. Ljiljana Silobrčić, a potom u Klinici na Rebru mr.sc. sc. Vera Vitulić. Nastava se odvijala tijekom jednog semestra (teorijska predavanja u zgradi Više škole u Mlinarskoj ulici), a na kraju se odvojeno polagao ispit iz teorijskog i praktičnog dijela. Za studente su izrađeni potrebni na-

stavni tekstovi, odnosno udžbenici (82,83,84). Godine 1996. teorijski je dio nastave nastavio mr.sc. Porin Perić, a praktični viša ft. Nevenka Rihtarić sve dok se ta nastava nije uključila u zajednički kineziološki kolegij.

Reumatologija u poslijediplomskim studijima

Rumatologija je u poslijediplomsku nastavu ušla "zaobilaznim putem". Prema pisanju profesora Dürriгла zbilo se to ovako. Njegov studijski kolega i prijatelj, kasnije šef službe za medicinu rada u Splitu, dr. Mladen Zorica za vrijeme svoje specijalizacije u Zagrebu zaželio je provesti nekoliko dana u njegovoj ordinaciji u Zavodu za reumatske bolesti da vidi kako se rješava problematiku reumatizma, budući je i sam u Splitu susretao velik broj reumatskih bolesnika. Kad je vidio što se i kako u spomenutom Zavodu radi, predložio je svojem voditelju, prof. Anti Vuletiću (začetniku specijalizacije Opće medicine u nas) da se reumatske bolesti uključe u nastavu za sve liječnike primarne zdravstvene zaštite, kako bi usvojili zajedničke stavove ne samo u suvremenoj dijagnostici i liječenju nego i u ocjenjivanju radne sposobnosti, odnosno privremene nesposobnosti za rad. Profesor Vuletić je to odmah prihvatio i pozvao dr. Dürriгла da izradi nacrt kondenzirane nastave o reumatskim bolestima za tečajeve Medicine rada i Javnog zdravstva (87) te detaljniji plan za "Uvodni tečaj specijalizacije opće medicine" koji će se prvi put održati tijekom 1960. godine; dr. Dürrigl će voditi nastavni kolegij koji će imati naziv "Reumatologija", a bit će uključen u širi kolegij "Kronične bolesti". Dr. Dürrigl je napisao kratak nastavni tekst, koji je izdala Škola narodnog zdravlja, pod naslovom "Reumatologija" (88). Sadržavao je dva poglavlja: Bolovi u križima i Kronični reumatski poliartritis (tada naziv "reumatoidni artritis" još nije bio udomaćen). Godine 1961. započela je ta "kondenzirana" nastava sa 12-ak sati predavanja iz reumatologije za poslijediplomske tečajeve Medicine rada i Javnog zdravstva te redovita nastava za specijalizante Opće medicine. Ova potonja održavala se u Zavodu za reumatske bolesti u Mihanovićevoj ulici kroz jedan semestar i obuhvaćala 46 sati teorijske i praktične obuke. Tako je reumatologija kao nastavni predmet po prvi put našla svoje mjesto u okviru našeg Medicinskog fakulteta, a dr. Dürrigl je 1964. godine izabran za "honorarnog predavača iz predmeta Reumatologija za potrebe nastave III. stupnja". Praktična se nastava provodila u manjim skupinama od 2 do 3 polaznika (detaljni pregled sustava za kretanje, tehnika lokalnih infiltracija itd.) te su kao "pomoćni nastavnici" potvrđeni Ljerka Mezulić, Stjepan Androić i Marijan Vitauš. Tada su na-

Reumatologija - zasebna subspecijalnost

Razvoj reumatologije kao zasebne struke nije posvuda tekao na isti način. U zemljama francuskog i njemačkog govornog područja ona se pretežito razvijala za-

Vrijedno je spomena da su prof. Dürrigl i njegovi suradnici opetovano bili pozivani napisati reumatološka poglavlja u kapitalnim hrvatskim priručnicima i udžbenicima interne medicine (85,86).

pisali, a Škola narodnog zdravlja Medicinskog fakulteta izdala, prve nastavne tekstove iz reumatologije u našoj sredini, koji su bili službeni udžbenik (89). Na poticaj prof.dr. Želimira Jakšića, to je bio prvi kolegij u studiju Opće medicine u koji je uveden suvremeni pismeni ispit s testom od 35 pitanja. U svrhu usavršavanja nastave (i za širi krug liječnika opće medicine) osnovali su uz sve-srdnu podršku ravnatelja Zavoda prim. Juraka niz "Izdavanja Zavoda za reumatske bolesti u Zagrebu" te objavili dva sveska "Ankilozantni spondilitis" 1964. i "Reumatoidni artritis" 1967. sa slikovnom dokumentacijom vlastitih bolesnika (90,91).

Kad je doc. Dürrigl 1966. prešao na Rebro, ostao je voditelj toga kolegija, ali se nastava, na njegovu želju, i dalje izvodila u Zavodu u Mihanovićevoj ulici, gdje ju je vodila nova ravnateljica, prim. Nada Zenić, a kao pomoćni nastavnici Alma Car, Želimir Bartolović i Livija Silobričić, potom Ksenija Berdnik-Gortan, Zoja Gnjiđić i Andrija Jelčić (92). Nastava iz reumatologije se ovako nastavila sve do 1995. godine. Nakon umirovljenja Nade Zenić vodili su je sljedeći ravnatelji Zavoda Andrija Jelčić i Blanka Matanović, a tada je specijalizacija opće/obiteljske medicine reorganizirana u cijelosti i usklađena s novim Pravilnikom, a dotadašnji je način nastave obustavljen.

Reumatologija se našla u još jednoj poslijediplomskoj nastavi-specijalizaciji, naime u Kliničkoj citologiji koju je vodila prof. Inga Črepinko. Tu je uključena dijagnostička obradba zglobne tekućine koju je tumačila voditeljica laboratorija u Zavodu za reumatske bolesti, mr.sc. Vesna Zergollern. Prof. Dürrigl bi dao kratak teorijski uvod. Isto se provodilo sve do početka 1990-ih godina.

Predavanja za tečajeve iz Javnog zdravstva održavao je prof. Dürrigl nekoliko godina, a ona u poslijediplomskoj nastavi za specijalizante Medicine rada sve do školske godine 1994./95. kad ga je na toj dužnosti naslijedio prim. Ladislav Krapac.

Posljednjih desetak godina Hrvatsko je reumatološko društvo uvelo "reumatološke škole" za liječnike opće/obiteljske medicine, koje se održavaju dva ili više puta godišnje. Obrađuju se značajnije reumatske bolesti, a Liječnička komora boduje te tečajeve.

laganjem balneologa i fizijatara jer su se tamo kronični bolesnici najčešće okupljali i liječili u prirodnim lječilištima. U Velikoj Britaniji, skandinavskim zemljama i

Sjedinjenim Američkim Državama nikla je u krilu interne medicine, dok je u nekim slavenskim zemljama, Italiji, Španjolskoj i drugdje nastajala različito. Taj se proces odvijao postupno i gotovo neprimjetno.

Prema mišljenju prof. Dürriгла, godinom rođenja reumatologije kao grane kliničke medicine može se smatrati 1929. godina, kada je Jacques Forestier objavio svoja višegodišnja iskustva u liječenju reumatoidnog artritisa solima zlata (93). Činjenica da se na tu kroničnu i invalidizirajuću "lokomotornu" bolest (njen sustavni karakter tada još nije bio proučen), osim balneoterapijom i fizikalnim liječenjem ipak može i treba djelovati i farmakoterapijski, privukla je pažnju internista i otada kronične upalne reumatske bolesti ulaze u dovid interesa kliničke medicine.

Poslije Drugoga svjetskog rata reumatologija poprimala vlastiti "profil". Tome je bez sumnje pridonijelo otkriće i terapijska primjena hormona kore nadbubrežne žlijezde za što je 1950. dodijeljena Nobelova nagrada (94). Počinju zajednička znanstvena istraživanja kliničkih i temeljnih medicinskih znanosti, napose histopatologije, biokemije i imunologije. Tada, ponajprije u Francuskoj, sazrijeva spoznaja da bi reumatologija trebala postati zasebna medicinska specijalnost; tamo je to ozakonjeno 1957. godine (95). Sustav usavršavanja u reumatologiji u različitim se zemljama različito oblikovao pa je ona u 12 od 19 europskih zemalja samostalna specijalnost (96), u nekima uža specijalnost interne medicine, a u nekima i fizijatrije, ortopedije ili pedijatrije.

Koliko je taj problem već odavna aktualan i kako se već dugo vremena pokušavao rješavati, dobro prikazuje izvještaj s rasprave posebne komisije Međunarodne reumatološke lige, koja je zasjedala prigodom međunarodnog reumatološkog kongresa 1965. godine u Mar del Plati. Raspravljalo se o poslijediplomskom školovanju i specijalizaciji, pa se ponajprije pokušalo definirati reumatologiju: to je grana medicine koja obuhvaća heterogeni skupinu bolesti koje obično zahvaćaju sustav za kretanje; nastaju zbog primarnog patološkog procesa u strukturama vezivnoga tkiva s poremećenjem njihove funkcije, ili pak kao manifestacija sustavne bolesti; zajednički "nazivnik" je afekcija vezivnoga tkiva. Područje reumatologije obuhvaća reumatsku vrućicu, reumatoidni artritis, sistemni eritemski lupus i druge sistemske bolesti vezivnoga tkiva, ankilozantni spondilitis, degenerativne bolesti zglobova, uloge (giht) i druge artritise, izvanzglobni reumatizam te svu diferencijalnu dijagnostiku bolesti koje ovima mogu biti slične. Iako često izgleda kao da se glavni simptom bolesti nalazi na zglobovima, artritis može biti i samo jedna komponenta kompleksne konstitucionalne bolesti. Na problem reumatologije ne gleda se posvuda jednako, a to ovisi o aktualnoj potrebi za reumatolozima. Borba protiv reumatizma dovela je u nekim zemljama do priznavanja reu-

matologije kao subspecijalnosti interne medicine, ali uz savladavanje posebne dijagnostičke vještine i terapijske tehnike. Stvarne potrebe za reumatolozima nisu posvuda u tančine poznate, ali bi većina zemalja u usporedbi sa sadašnjim stanjem (1965.) trebala tri puta toliko reumatologa i 3-4 puta toliko reumatoloških zdravstvenih ustanova (danas, 2008. taj omjer više ne vrijedi). U više zemalja reumatologija je samostalna medicinska specijalnost, u mnogima je grana interne medicine a u nekima fizijatrije; u najnovije vrijeme pojavljuje se i kao subspecijalnost ortopedije. Sve te neusklađenosti vjerojatno će se riješiti, kad se fokus konačno usmjeri na samoga reumatskog bolesnika.

Školovanje reumatologa je, tada, zamišljeno u tri etape: početna poslijediplomska nastava, nastava iz interne medicine te specijalna nastava iz reumatologije; prve se dvije etape mogu i kombinirati, ali bi zajedno morale trajati bar tri godine, a specijalna nastava iz reumatologije još najmanje dvije godine. Ona se mora odvijati u specijaliziranim odjelima gdje je veći broj reumatskih bolesnika; reumatolog mora biti obučen u tehnici fizikalne medicine i rehabilitacije, u konzervativnim ortopedskim zahvatima namijenjenim reumatskom bolesniku, mora upoznati prednosti, ali i ograničenja kirurških zahvata, sudjelovati u istraživačkim programima i upoznati statističke metode. Kandidati u manjim sredinama morali bi, prema tome, biti upućeni na dio školovanja u inozemstvo.

Taj je izvještaj doc. Dürriгла ukratko prikazao u časopisu "Reumatizam" (97), prema članku što su ga voditelji spomenute komisije E. Rudd i S. J. Bosch objavili u "Arthritis and Rheumatism" 1966. godine. Njihov izvještaj, kao i izvadak, završavaju time da je "Međunarodna reumatološka liga preuzela na sebe da u suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom nastoji u svakoj zemlji prema specifičnim mogućnostima provesti u djelo ove preporuke". No poznato nam je kako "preporuke" nikad nemaju težinu "provedbene naredbe" pa su tako i rezultati, tih doista hvale vrijednih napora, ostali veoma skromni.

U nastojanju za afirmacijom reumatologije kao struke i priznavanjem "reumatologa" kao kvalificiranog stručnjaka koji se bavi reumatskim bolestima, doc. Dürriгла je još od kraja 1960-ih godina nastojao utemeljiti poslijediplomski studij iz reumatologije kao samostojan, a ne samo kao sastavni dio drugih smjerova poslijediplomskog studija. Polazeći od činjenice da se reumatske bolesti u dodiplomskoj nastavi tumače u okviru (kurikulumu) interne medicine, obratio se doc. Dürrigl toj katedri i njenom predstojniku s prijedlogom da se zajednički, suradnjom dviju katedara, pokrene rečeni studij. Naišao je na pozitivnu reakciju, ali mu je objašnjeno kako Katedra interne medicine upravo i sama priprema poslijediplomske studije svojih užih područja pa kao

prva mora krenuti kardiologija, a reumatologija “neka malko pričekati”. Ne želeći ugroziti dobre odnose s Katedrom interne medicine i s brojnim kolegama internistima, s kojima se u kliničkom radu već dugo surađivalo, odlučio se doc. Dürriegl ne za agresivnu, nego za “ekspektivnu taktiku, ali sa stalnim pograničnim čarakanjem”. Godine 1978. Katedra za internu medicinu i Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju zajednički su i skladno pokrenule poslijediplomski studij iz reumatologije i otada ga zajednički vodile.

Prvi voditelji su bili profesori Zdenko Radošević i Theodor Dürriegl, potom profesori Dürriegl i Zvonimir Horvat, Zlatko Domljan i Nada Čikeš, te najzad profesori Nada Čikeš i Božidar Ćurković. Polaznici su bili specijalizanti i specijalisti fizijatri i internisti, a nastavni je plan sačinjen tako da je načelno zajednički, ali internistima daje više informacija o fizikalnom liječenju i rehabilitaciji, a fizijatrima temeljna znanja iz interne medicine. Nastavni plan i program se stalno dotjerivao i dopunjavao. Ovako se taj studij održavao sve do 1994. godine, kad se u ovom obliku ugasio jer je reumatologija zakonski postala “uža specijalnost” interne medicine i/ili fizijatrije.

Dužnosnici Društva 1947.-2008. godine

Prva, osnivačka skupština Sekcije za reumatologiju, balneoklimatologiju i fizikalnu medicinu Zbora liječnika Hrvatske održana je 30. lipnja 1947., a posljednja godišnja izborna skupština Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, 27. svibnja 2008. Tijekom 61 godinu djelovanja ispisana su imena mnogih dužnosnika Sekcije i Društva, koji su predanim radom pridonijeli njihovu uspješnom djelovanju. Uz njih, glavni i odgovorni urednici časopisa “Reumatizam”, kao i članovi njegova uredničkoga odbora i savjeta dali su svoj vrijedan doprinos na izdavačkom polju. Izvori podataka o Sekciji i Društvu čuvaju se u pismohrani Društva, u kojoj nalazimo i sva godišta “Reumatizma” od 1954. do 2008. godine.

Sekcija za reumatologiju, balneoklimatologiju i fizikalnu medicinu Zbora liječnika Hrvatske

Dužnosnici 1947.-1949.

- osnivačka skupština 30. lipnja 1947.

Predsjednik: Jozo Budak. Tajnik: Leo Trauner.

Članovi osnivači: Jozo Budak, Josip Breitenfeld, Drago Čop, Herman Jurak, Danko Riessner, Dinko Sučić, Lujo Thaller, Leo Trauner, Anka Zdunić.

Dužnosnici 1949.-1956.

- godišnja izborna skupština 14. veljače 1949.

Predsjednik: Drago Čop. Dopredsjednik: Jozo Budak. Tajnik i blagajnik: Zvonimir Kušević

Konstituirajući sastanak Udruženja

reumatologa Jugoslavije 20. listopada 1954.

Predsjednik: Drago Čop. Dopredsjednik: Marko Ciglar. Tajnik: Herman Jurak. Članovi: Branislav Stanojević, Branimir Haramustek, Dinko Sučić, Igor Tavčar.

U borbi za priznavanje reumatologije kao zasebne medicinske specijalnosti posebno se istaknuo prof. Zlatko Domljan. Povjerenstvo za specijalizacije Ministarstva zdravstva, u kojemu je, zajedno s profesorima Željkom Jakšićem i Željkom Reinerom bio članom, izradilo je 1993. prijedlog grupiranja specijalizacija oko zajedničkih “de-bala”: internističkog, kirurškog, javnozdravstvenog itd., te predložilo kao nove specijalizacije reumatologiju i kliničku imunologiju. Za fizikalnu medicinu izradilo je novi kurikulum u trajanju od četiri godine. Ministar nije prihvatio taj prijedlog, raspustio je povjerenstvo i imenovao novo, pa su neke specijalizacije ukinute, ali uvedene i nove “uže” i tako je i reumatologija dobila status “uže specijalizacije” interne medicine. Osobnom intervencijom prof. Domljan je uspio postići da se fizijatre ne isključi iz te uže struke pa je bio zadužen izraditi program za užu specijalizaciju iz reumatologije, koji je kasnije postao dijelom Pravilnika o specijalizacijama 1994. godine (98). U tim nastojanjima imao je i podršku Katedre za internu medicinu. Za to svoje zalaganje prof. Domljan je dobio i posebnu zadovoljštinu: prvi je u Hrvatskoj kojemu je službeno priznata uža specijalizacija iz reumatologije (99).

Dužnosnici 1956.-1959.

- godišnja izborna skupština 7. ožujka 1956.

Upravni odbor - Predsjednik: Drago Čop. Dopredsjednici: Branimir Haramustek, Aleksandar Klimek, Josip Šnajder. Tajnik: Jovan Kalentić. Blagajnik: Theodor Dürriegl. Članovi: Herman Jurak, Silvije Kubović, Albin Kuhar, Boris Ljahnicky. Revizioni odbor - Članovi: Zlatko Horvat, Anka Zdunić.

Dužnosnici 1959.-1960.

- godišnja izborna skupština 23. veljače 1959.

Upravni odbor - Predsjednik: Drago Čop. Tajnik: Theodor Dürriegl. Blagajnik: Jovan Kalentić. Članovi: Josip Šnajder, Jozo Budak, Branimir Haramustek, Herman Jurak, Marcel Majsec, Ksenija Ostojić, Albin Kuhar. Nadzorni odbor - Članovi: Zlatko Horvat, Anka Zdunić

Glavna skupština Udruženja

reumatologa Jugoslavije 14. svibnja 1959.

Predsjednik: Drago Čop. Tajnik: Theodor Dürriegl.

Članovi: Branislav Stanojević, Dinko Sučić, Marko Ciglar, Anka Zdunić, Marcel Majsec, Draginja Popović.

Dužnosnici 1960.-1961.

- godišnja izborna skupština 12. ožujka 1960.

Upravni odbor - Predsjednik: Drago Čop. Dopredsjednici: Jozo Budak, Branimir Haramustek, Josip Šnajder. Tajnik: Theodor Dürriegl. Blagajnik: Ksenija Ostojić. Članovi: Rajko Fiket, Albin Kuhar, Ferdo Licul, Marcel Majsec. Nadzorni odbor - Članovi: Zlatko Horvat, Anka Zdunić. Upravni odbor časopisa Reumatizam - Glavni urednik: Drago Čop. Tajnik: Theodor Dürriegl. Članovi: Branimir Haramustek, Albin Kuhar, Josip Šnajder.

Dužnosnici 1961.-1962.

- godišnja izborna skupština 1. ožujka 1961.

Upravni odbor - Predsjednik: Herman Jurak. Potpredsjednici: Oskar Plevko, Branimir Haramustek, Jozo Budak. Tajnik: Theodor Dürriegl. Blagajnica: Ksenija Ostojić. Članovi (odbornici): Čedomil Plavšić, Ivan Maljevac, Marcel Majsec, Đuro Pintač. Nadzorni odbor - Članovi: Anka Zdunić, Valerija Pavletić-Matasović.

Dužnosnici 1962.-1963.

- godišnja izborna skupština 7. ožujka 1962.

Upravni odbor - Predsjednik: Oskar Plevko. Potpredsjednici: Herman Jurak, Jozo Budak, Vladimir Polić. Tajnik I: Theodor Dürriegl. Tajnik II: Zlatko Domljan. Blagajnica: Ksenija Ostojić. Članovi: Čedomil Plavšić, Marcel Majsec, Đuro Pintač. Nadzorni odbor - Članovi: Anka Zdunić, Valerija Pavletić-Matasović.

Dužnosnici 1963.-1965.

- godišnja izborna skupština 6. ožujka 1963.

Upravni odbor - Predsjednik: Oskar Plevko. Potpredsjednici: Jozo Budak, Herman Jurak, Theodor Dürriegl. Tajnik: Zlatko Domljan. Blagajnica: Ksenija Ostojić. Članovi: Čedomil Plavšić, Ljerka Mezulić, Vladimir Cvitanović. Nadzorni odbor - Članovi: Anka Zdunić, Vladimir Polić.

Dužnosnici 1965.-1967.

- godišnja izborna skupština 3. veljače 1965.

Upravni odbor - Predsjednik: Theodor Dürriegl. Potpredsjednici: Oskar Plevko, Herman Jurak. Tajnik: Marijan Vitauš. Blagajnica: Ksenija Ostojić. Članovi: Marcel Majsec, Đuro Pintač, Franjo Gračanin, Vladimir Pajas. Nadzorni odbor - Članovi: Zlatko Horvat, Anka Zdunić. Odbor za časopis Reumatizam - Glavni urednik: Theodor Dürriegl. Članovi: Zvezdana Henneberg, Livija Silobričić, Ksenija Ostojić.

Reumatološka sekcija

Zbora liječnika Hrvatske

Dužnosnici 1967.-1970.

- osnivačka skupština 1. veljače 1967.

Upravni odbor - Predsjednik: Theodor Dürriegl. Potpredsjednik: Herman Jurak. Tajnik: Marijan Vitauš. Blagajnik: Želimir Bartolović. Članovi: Branko Požar, Slavko Čunović, Ana Marija Mikloušić. Nadzorni odbor - Članovi: Zlatko Horvat, Irena Pučar. Odbor za časopis Reumatizam - Glavni urednik: Theodor Dürriegl. Članovi: Marijan Vitauš, Livija Silobričić, Želimir Bartolović, Zvezdana Henneberg.

Dužnosnici 1970.-1974.

- godišnja izborna skupština 4. ožujka 1970.

Upravni odbor - Predsjednik: Theodor Dürriegl. Potpredsjednik: Herman Jurak. Tajnik: Marijan Vitauš. Blagajnik: Želimir Bartolović. Članovi: Ferdo Licul, Vlasta Rožanić, Vjera Zubac. Nadzorni odbor - Članovi: Zlatko Horvat, Irena Pučar. Komisija za stručni i naučni rad - Predsjednik: Stjepan Androić. Članovi: Slav-

ko Čunović, Zlatko Domljan, Ivo Jajić, Branko Požar. Odbor za časopis Reumatizam - Glavni urednik: Theodor Dürriegl. Članovi: Marijan Vitauš, Zvezdana Henneberg, Livija Silobričić, Želimir Bartolović.

Dužnosnici 1974.-1977.

- godišnja izborna skupština 5. lipnja 1974.

Upravni odbor - Predsjednik: Theodor Dürriegl. Potpredsjednik: Herman Jurak. Tajnik: Marijan Vitauš. Blagajnik: Želimir Bartolović. Članovi: Slavko Čunović, Antun Franović, Ivo Jajić, Đuro Pintač, Branko Požar. Delegat u Savjetu Liječničkog vjesnika - Zlatko Domljan.

Dužnosnici 1977.-1981.

- godišnja izborna skupština 11. svibnja 1977.

Upravni odbor - Predsjednik: Ivo Jajić. Potpredsjednik: Theodor Dürriegl. Tajnik: Mirjana Miko. Blagajnik: Ladislav Krapac. Članovi: Alma Car, Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Antun Franović, Fatima Krajina, Branko Perin, Branko Požar, Želimir Ostrogović, Blagoje Taseski. Nadzorni odbor - Članovi: Irena Pučar, Eugen Pap. Delegat u Savjetu Liječničkog vjesnika - Marijan Vitauš. Odbor za časopis Reumatizam - Glavni urednik: Theodor Dürriegl. Članovi: Želimir Bartolović, Zvezdana Henneberg, Livija Silobričić, Marijan Vitauš. Odbor za praćenje rada Registra za reumatske bolesti SR Hrvatske (1979.) - Predsjednik: Ivo Jajić. Tajnik: Ladislav Krapac. Članovi: Zlatko Domljan, Irena Pučar, Ana Bobinac-Georgievski, Nada Zenić, Slavko Čunović, Katica Šram-Makarević, Želimir Maštrović, Ivica Žerjav, Vesna Podkrajšek-Kolić, Branko Požar, Branko Perin, Đuro Pintač, Mijo Šimunić, Marija Strnad, Nataša Delimar, Mate Vulić, Magda Bebek-Nadalin, predstavnici Ortopedske, Fizijatrijske, Internističke i Sekcije za školsku medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora.

Dužnosnici 1981.-1985.

- godišnja izborna skupština 14. siječnja 1981.

Izvršni odbor - Predsjednik: Ivo Jajić. Potpredsjednik: Theodor Dürriegl. Tajnica: Alma Car. Blagajnik: Ladislav Krapac. Članovi: Magda Bebek-Nadalin, Zvonimir Horvat, Želimir Maštrović, Želimir Ostrogović, Branko Požar, Irena Pučar, Katica Šram-Makarević. Nadzorni odbor - Članovi: Zvezdana Henneberg, Eugen Pap. Delegat u Savjetu Liječničkog vjesnika - Marijan Vitauš. Odbor za časopis Reumatizam - Glavni urednik: Theodor Dürriegl. Tajnica: Mirjana Miko.

Dužnosnici 1985.-1988.

- godišnja izborna skupština 6. veljače 1985.

Izvršni odbor - Predsjednik: Zlatko Domljan. Potpredsjednica: Nada Zenić. Tajnik: Goran Ivanišević. Blagajnica: Ksenija Berdnik-Gortan. Članovi: Magda Bebek-Nadalin, Nada Čikeš, Ante Luetić, Mirjana Miko, Želimir Ostrogović, Ljubo Suton, Milan Vujčić. Nadzorni odbor - Članovi: Stjepan Androić, Mateja Ivetta. Delegat u Savjetu Liječničkog vjesnika - Ladislav Krapac.

Dužnosnici 1988.-1992.

- *godišnja izborna skupština 14. prosinca 1988.*

Izvršni odbor - Predsjednik: Zlatko Domljan. Potpredsjednica: Nada Zenić. Tajnik: Goran Ivanišević. Blagajnica: Ksenija Berdnik-Gortan. Članovi: Babić Mladen, Nada Čikeš, Theodor Dürriegl, Smiljan Grgurev, Ivo Jajić, Miloš Kapor, Ladislav Krapac, Ante Luetić, Želimir Maštrović, Želimir Ostrogović, Milan Vujčić. Nadzorni odbor - Članovi: Stjepan Androić, Mateja Ivetta. Delegat u Savjetu Liječničkog vjesnika - Ladislav Krapac

Hrvatsko reumatološko društvo

Hrvatskoga liječničkoga zbora

Dužnosnici 1992.-1996.

- *osnivačka izborna skupština 10. lipnja 1992.*

Upravni odbor - Predsjednik: Zlatko Domljan. Dopredsjednica: Nada Čikeš. Tajnik: Goran Ivanišević. Blagajnica: Nada Škreb-Rakijašić. Članovi: Ivan Bačić, Magda Bebek-Nadalin, Theodor Dürriegl, Ivo Jajić, Andrija Jelčić, Ladislav Krapac, Ivan Malčić, Smiljan Grgurev, Katica Šram-Makarević. Etički komitet - Članovi: Đurđica Babić-Naglić, Ante Luetić, Maja Dubravica, Branko Požar, Blanka Matanović.

Hrvatsko reumatološko društvo primljeno 4. srpnja 1993. u Europsku ligu protiv reumatizma (EULAR).

Dužnosnici 1996.-2000.

- *godišnja izborna skupština 18. lipnja 1996.*

Upravni odbor - Predsjednici: Ivo Jajić (1996.-1998.), Božidar Ćurković (1998.-2000.). Dopredsjednica: Nada Čikeš. Tajnik: Goran Ivanišević. Blagajnici: Zrinka Jajić (1996.-1998.); Porin Perić (1998.-2000.). Članovi: Magda Bebek-Nadalin, Božidar Ćurković, Zlatko Domljan, Theodor Dürriegl, Ivan Malčić, Blanka Matanović, Katica Šram, Blagoje Taseski, Tonko Vlak. Nadzorni odbor - Članovi: Ksenija Berdnik-Gortan, Antun Franović, Ladislav Krapac, Želimir Maštrović, Želimir

Ostrogović. Etički odbor - Članovi: Đurđica Babić-Naglić, Darinka Dekanić-Ožegović, Maja Dubravica, Ante Luetić, Branko Vukšić.

Dužnosnici 2000.-2004.

- *godišnja izborna skupština 22. svibnja 2000.*

Upravni odbor - Predsjednik: Božidar Ćurković. Dopredsjednica: Nada Čikeš. Tajnik: Goran Ivanišević. Blagajnik: Porin Perić. Članovi: Marino Hanih, Zrinka Jajić, Tatjana Kehler, Blanka Matanović, Jadranka Morović-Vergles, Branko Požar, Tonko Vlak. Senat - Članovi: Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürriegl, Zvonimir Horvat, Ivo Jajić, Nada Zenić. Etički odbor - Članovi: Ksenija Berdnik-Gortan, Ladislav Krapac, Ante Luetić. Nadzorni odbor - Članovi: Đurđica Babić-Naglić, Zoja Gnjiđić, Simeon Grazio.

Dužnosnici 2004.-2008.

- *godišnja izborna skupština 31. svibnja 2004.*

Upravni odbor - Predsjednici: Božidar Ćurković (2004.-2006.), Đurđica Babić-Naglić (2006.-2008.). Dopredsjednica: Nada Čikeš. Tajnik: Goran Ivanišević. Blagajnik: Porin Perić. Članovi: Branimir Anić, Zoja Gnjiđić, Simeon Grazio, Marino Hanih, Tatjana Kehler, Sonja Milanović, Jadranka Morović-Vergles. Senat - Članovi: Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürriegl, Zvonimir Horvat, Ivo Jajić. Etički odbor - Članovi: Ante Luetić, Blanka Matanović, Katica Šram. Nadzorni odbor - Članovi: Marica Brenčić-Dlesk, Maja Dubravica, Nadija Franulović-Golja.

Dužnosnici 2008.-2012.

- *godišnja izborna skupština 27. svibnja 2008.*

Upravni odbor - Predsjednica: Đurđica Babić-Naglić. Dopredsjednica: Nada Čikeš. Tajnik: Goran Ivanišević. Blagajnik; Porin Perić. Članovi: Branimir Anić, Božidar Ćurković Zoja Gnjiđić, Simeon Grazio, Marino Hanih, Tatjana Kehler, Jadranka Morović-Vergles.

Začasni članovi

1961. - Drago Čop. 1993. - Hans Georg Fassbender (Mainz), Béla Gömör (Budimpešta), Theodor Dürriegl. 1996. -

Leon Rivelis (Buenos Aires). 2000. - Hartwig Mathies (Bad). 2008. - Božidar Ćurković, Zlatko Domljan, Ivo Jajić.

Literatura

1. Dürriegl T. Tragom razvoja reumatologije u Hrvatskoj. U: Dürriegl T, Ivanišević G. *Reumatologija u Hrvatskoj*. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko reumatološko društvo. 2005:11-104.

2. Forenbaher A. Povijest Zbora liječnika. U: Grmek T, Dujmušić S, ur. *Iz hrvatske medicinske prošlosti*. Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske. 1954:5-34.

3. Čop D. O razvitku reumatologije u Hrvatskoj. *Reumatizam* 1954;(izvanredni broj);1:1-2.

4. Dürriegl T. Prim. dr. Herman Jurak (nekrolog). *Reumatizam* 1994;41:17-18.

5. Sastanak Sekcije za reumatologiju, balneo-klimatologiju i fizikalnu terapiju. *Liječ vjesn* 1947;69:398.

6. Iz Reumatološke sekcije ZLH (osvrst). *Reumatizam* 1967;14:39-40.

7. Glavna godišnja skupština Sekcije i osnivanje dviju novih sekcija u okviru Zbora liječnika Hrvatske (osvrst). *Reumatizam* 1967;14:120.

8. Henneberg Z. Godišnji stručni sastanak Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju ZLH. *Reumatizam* 1963;10:113-115.

9. Osvrt na II. redovni godišnji stručni sastanak Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju Zbora liječnika Hrvatske. *Reumatizam* 1964;11:217-218.

10. III. redovni godišnji stručni sastanak Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimato-

logiju Zbora liječnika Hrvatske. *Reumatizam* 1965;12:208-209.

11. IV. redovni godišnji stručni sastanak Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju Zbora liječnika Hrvatske. *Reumatizam* 1966;13:145-146.

12. Zbornik o bolestima šake. *Reumatizam* 1969;16(supl.):1-153.

13. Pučar I. Prvi stručni sastanak reumatologa Hrvatske i Slovenije. *Reumatizam* 1968;15:20-22.

14. Zbornik o bolestima stopala. *Reumatizam* 1971;18(supl.):1-242.

15. Henneberg Z. Drugi stručni sastanak reumatologa Hrvatske i Slovenije. *Reumatizam* 1970;17:21-24.

16. Domljan Z. III. stručni sastanak reumatologa Slovenije i Hrvatske. *Reumatizam* 1971;18:230-232.

17. Zbornik o ankilozantnom spondilitisu. *Reumatizam* 1974;21 (supl.):1-236.

18. Henneberg Z. Četvrti stručni sastanak reumatologa Slovenije i Hrvatske. *Reumatizam* 1974;21:108-110.

19. Ivanišević G. V. sastanak reumatologa Hrvatske i Slovenije. *Reumatizam* 1988;35:143-144.

20. Babić-Naglić Đ. VI. sastanak reumatologa Slovenije i Hrvatske. *Reumatizam* 1989;36:74-75.

21. 1977. Svjetska godina reumatizma. *Reumatizam* 1977;24:1.

22. Krapac Z. Jugoslavenski reumatološki dani u spomen Drage Čopa. *Reumatizam* 1977;24:210-211.

23. *Medica Jadertina* 1977;9(3-4):225-362.

24. Miko M. Drugi reumatološki dani Zbora liječnika Hrvatske. *Reumatizam* 1979;26:153-154.

25. *Medica Jadertina* 1979;11:1-200.

26. Miko M. Treći jugoslavenski reumatološki dani. *Reumatizam* 1982;29:127-129.

27. *Medica Jadertina* 1982;14:117-357.

28. Ivanišević G. IV. jugoslavenski reumatološki dani. *Reumatizam* 1986;33:163-164.

29. *Medica Jadertina* 1986;16:11-249.

30. Domljan Z. V. jugoslavenski reumatološki dani. *Reumatizam* 1990;37:80-81.

31. *Medica Jadertina* 1990;20(supl.):5-305.

32. Ivanišević G. I. kongres Hrvatskog reumatološkog društva. Opatija, 21.-23. travnja 1994. *Reumatizam* 1994;41(1):19-20.

33. *Reumatizam* 1994;41(supl.):1-155.

34. Grazio S. II hrvatski reumatološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija, 13.-15. listopada 1997. *Reumatizam* 1997;44(2):33-34.

35. *Reumatizam* 1997;45(supl.):1-116.

36. *Reumatizam* 1999;46(2):3-54.

37. Ivanišević G. Prvi godišnji skup Hrvatskoga reumatološkog društva. Zadar, 15.-17. listopada 1999. *Reumatizam* 2000;47(1):31.

38. *Reumatizam* 2000;47(2):3-66.

39. Ivanišević G. II. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Plitvička jezera, 20.-22. listopada 2000. *Reumatizam* 2001;48(1):38-39.

40. *Reumatizam* 2001;48(2):3-65.

41. Ivanišević G. 3. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Cavtat, 9.-11. studenoga 2001. *Reumatizam* 2002;49(1):33-34.

42. *Reumatizam* 2002;49(2):3-70.

43. Ivanišević G. IV. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Brijuni, 18.-20. listopada 2002. *Reumatizam* 2003;50(1):29.

44. *Reumatizam* 2003;50(2):3-81.

45. Ivanišević G. V. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Šibenik-Solaris, 17.-19. listopada 2003. *Reumatizam* 2004;51(1):26-27.

46. *Reumatizam* 2004;51(2):3-82.

47. Ivanišević G. VI. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Hvar-hotel Amfora, 15.-17. listopada 2004. *Reumatizam* 2005;52(1):34-35.

48. *Reumatizam* 2005;52(2):3-97.

49. Ivanišević G. VII. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. *Reumatizam* 2006;53(1):43-44.

50. *Reumatizam* 2006;53(2):3-130.

51. Ivanišević G. 8. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. *Reumatizam* 2007;54(1):35-36.

52. *Reumatizam* 2007;54(2):3-117.

53. Ivanišević G. Deveti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. *Reumatizam* 2008;55(1):44-45.

54. *Reumatizam* 2008;55(2):3-? (u tisku)

55. Iz Reumatološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske (osvrt). *Reumatizam* 1970;17:78-79.

56. Dürriegl T. Reumatološki opus Drage Čopa. (Memorijalno predavanje na proslavi 30. godišnjice Reumatološke sekcije 8.II.1978.). *Reumatizam* 1978;25:37-43.

57. I. naučni sastanak za reumatologiju, balneologiju i fizikalnu medicinu. Zagreb 15-17.XII.1949. Program i sadržaji predavanja. Posebni svezak. 1949:3-46.

58. Šnajder J. II. naučni sastanak (kongres) za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju u Zagrebu. *Reumatizam* 1954;1:11-13.

59. Rezolucija II. naučnog sastanka (kongresa) za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju, održanog u Zagrebu, Stubičkim toplicama i Sisku 25.-28.XI.1953. *Reumatizam* 1954;1:60-61.

60. Osnivanje Udruženja reumatologa Jugoslavije. *Reumatizam* 1954;1:87-88.

61. Sadržaji predavanja održanih na Prvom kongresu internista Jugoslavije i Trećem kongresu reumatologa Jugoslavije u Rijeci-Opatiji 12. do 16.V.1959. *Reumatizam* 1959;6(supl.):5-152.

62. Ivanišević G. IX kongres reumatologa Jugoslavije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 19-22.09.1984. *Reumatizam* 1984;31:117-119.
63. Dürriegl T. Liječenje i rehabilitacija bolesti lokomotornog sustava (osvrt). *Reumatizam* 1989;36:74.
64. Dürriegl T, Prpić I, ur. *Bolesti i ozljede šake*. Prvi simpozij Zagreb 1969. Zagreb: Medicinska naklada. 1969:1-235.
65. *Zbornik radova XX stručno-znanstvenog sastanka internista Slavonije*. Osijek. 1989:5-381.
66. Šram-Makarević K. *Pismo priopćenje*. 2004.
67. Matanović B, Domljan Z. Jugoslavensko-njemački reumatološki simpozij. *Reumatizam* 1978;25:204-205.
68. Henneberg Z. Simpozij Udruženja reumatologa Jugoslavije i Njemačkog reumatološkog društva. *Reumatizam* 1981;28:200-201.
69. Degmečić M. Grčko-jugoslavenski reumatološki dani. *Reumatizam* 1978;25:203-204.
70. Ivanišević G. Drugi jugoslavensko-grčki reumatološki dani. *Reumatizam* 1985;32:136-138.
71. Domljan Z. Prvi jugoslavensko-poljski reumatološki dani. *Reumatizam* 1987;34:87-88.
72. Ivanišević G. II. simpozij reumatologa Poljske i Jugoslavije. *Reumatizam* 1990;37:82-84.
73. Miko M, Domljan Z. Drugi talijansko-jugoslavenski reumatološki dani. *Reumatizam* 1989;36:77-78.
74. Domljan Z. Prvi jugoslavensko-austrijski reumatološki sastanak. *Reumatizam* 1988;35:119-120.
75. Krapac Z. Balkanska konferencija o epidemiologiji reumatskih bolesti. *Reumatizam* 1986;33:35-37.
76. Jajić I. Prva europska konferencija o epidemiologiji reumatskih bolesti. *Reumatizam* 1990;37:84.
77. Jajić I. 18. europski osteoartrološki simpozij. *Reumatizam* 1990;37:84.
78. Grazio S. Hipertrofična osteoartropatija: dogovor o definiciji, klasifikaciji, procjeni i dijagnostičkim kriterijima (osvrt). *Reumatizam* 1993;40:29-30.
79. Treći sveslavenski lekarski kongres u Splitu od 5. do 8. oktobra 1930. *Zbornik "Naučni rad kongresa"*. Beograd: Štamparija Ž. Madžarević (predje Tucović). 1931.-1932. Knjiga III., listopad.
80. Dürriegl T. Prof.dr. Oskar Plevko (nekrolog). *Reumatizam* 1965;12:124.
81. Ivanišević G. Ivo Jajić - Biography. *Reumatizam* 1992;39 (supl.):XV-XXXI.
82. Dürriegl T, Silobrčić L. *Reumatologija* (skripta). Zagreb: Viša škola za medicinske sestre i zdravstvene tehničare. 1970:1-57.
83. Dürriegl T, Vitulić L. *Reumatologija*. Zagreb: Jumena. 1982:1-126.
84. Dürriegl T. *Reumatologija*. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. 1997:1-93.
85. Mimica M. i sur. *Interna medicina u praksi*. Zagreb: Školska knjiga. Četiri izdanja 1984.-1989.
86. Vrhovac B. i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed. Tri izdanja 1991., 1997., 2003.
87. Dürriegl T. *Reumatizam*. Skripta za postdiplomski studij Javnoga zdravstva. Zagreb: Škola narodnog zdravlja Medicinskog fakulteta. 1962.
88. Dürriegl T. *Reumatologija: Bolovi u križima, Kronični reumatski poliartritis*. Zagreb: Škola narodnog zdravlja "A. Štampar" Medicinskog fakulteta. prosinac 1968.
89. Dürriegl T, Mezulić Lj, Androić S, Vitauš M. *Odabrana poglavlja iz reumatologije*. Zagreb: Škola narodnog zdravlja "A. Štampar" Medicinskog fakulteta. I. izdanje 1966:1-85;II. izdanje 1972:1-121;III. izdanje 1975:1-131.
90. Jurak H, ur. *Ankilozantni spondilitis*. Izdanja Zavoda za reumatske bolesti u Zagrebu. sv. I. Zagreb. 1964:1-64, 12 sl.
91. Jurak H, ur. *Reumatoidni artritis*. Izdanja Zavoda za reumatske bolesti u Zagrebu. sv. II. Zagreb. 1967:1-97, 53 sl.
92. Dürriegl T. *Reumatologija*. U: Jakšić Ž, ur. *Ogledi o razvoju opće/obiteljske medicine*. Zagreb: Hrvatska udružba obiteljske medicine. 2001:90-92.
93. Forestier J. L'aurothérapie dans les rhumatismes chroniques. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 1929; 53:323.
94. Hench PS, Kendall PD, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydro-corticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortico-tropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:183.
95. Forestier J. *Méd et Hyg* 1959;br. 432. (izvod u *Reumatizam* 1959;6:230.)
96. Domljan Z. Prvi kongres Hrvatskog reumatološkog društva. Zbornik sažetaka. *Reumatizam* 1994;41 (supl):V-VII.
97. O školovanju i izobrazbi reumatologa. *Reumatizam* 1968;15:22-24.
98. Pravilnik o specijalističkom usavršavanju zdravstvenih djelatnika. *Narodne novine* 1994; god. L (CLVI), br. 30 od 25. travnja 1994:1164,1200.
99. Domljan Z. *Pismo priopćenje*. 2004.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RANI REUMATOIDNI ARTRITIS EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Đurđica Babić-Naglić

rani, izlječivi stadij reumatoidnog artritisa (early, curable stage of rheumatoid arthritis)

British Medical Journal 1965.

oštećenje = intenzitet × upala × vrijeme

Daniel J. McCarty 1970-ih.

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) je kronična multi-sistemska bolest s najtežim posljedicama na sustavu za kretanje. Pravilo dobre kliničke prakse je postaviti dijagnozu RA u preerozivnoj fazi i rano primijeniti diferentne lijekove. Rana dijagnoza RA postavlja se na temelju ciljane kliničke, serološke, imunogenetske i radiološke obrade. Klinički je potrebno precizno odrediti aktivnost bolesti na temelju definiranih

parametara. Reumatoidni faktor i anticitrulinska protutijela (anti-CCP) su vrlo specifični serološki parametri. Genetski biljeg HLA-DRB1* znači predispoziciju i teži oblik RA. Magnetska rezonancija i ultrazvuk pružaju velike mogućnosti otkrivanja preerozivnih promjena na kostima (edem) i perzistirajućeg sinovitisa (debljina, prokrvljenost) kada su klasični radiogrami još uredni.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, rana dijagnoza, anti-CCP, HLA-DRB1

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is chronic joint disease which if untreated leads to permanent structural damage and disability. Early diagnosis and therapy are the main requests for good clinical practice. Early diagnosis tools include specific clinical assesment, serological, immunogenetic and radiological evaluation. Disease activity score is cornerstone in clinical

assesment, rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) are very specific serological parameters. The shared epitope containing HLA-DRB1* alleles represent the most significant genetic risk for RA. Magnetic resonance and ultrasound imaging are very sensitive methods in early phase of disease.

Key words

rheumatoid arthritis, early diagnosis, anti-CCP, HLA-DRB1*

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je heterogena kronična bolest varijabilnog početka, tijeka i ishoda. Tipična laička predodžba o bolesniku s RA su bolni i deformirani zglobovi šaka i korištenje pomagala. Veliki su izgledi da će suvremeni pristup bolesnicima s RA promijeniti ovaj stereotip. Danas je cilj postaviti dijagnozu RA u preerozivnoj fazi, postići remisiju lijekovima, izbjeći razvoj destrukcije organa za kretanje i održati kakvoću života. Nije izazov postaviti dijagnozu uznapredovalog

RA s tipičnom kliničkom i laboratorijskom slikom kada su zadovoljeni klasifikacijski ACR (American College of Rheumatology) kriteriji (1) nego je izazov suvereno dijagnosticirati perzistirajući i potencijalno erozivni poliartritis s lošom prognozom te odmah poduzeti agresivne terapijske mjere. Neki to metaforički opisuju kao "prevenciju" RA (2).

Međutim rana dijagnoza predstavlja zamku predijagnosticiranja i pretjeranog liječenja bolesti koja to

nije ili neće postati. Značajan broj poliartritisa spontano prolazi kroz 6 do 12 tjedana i stoga je pomna procjena kliničara presudna kod donošenja odluke o terapiji. Kod inicijalne obrade i nije najvažnije klasificirati bolesnika nego ocijeniti prognozu i postaviti indikaciju za ozbiljno liječenje. Velika šansa za remisiju upale i dobar funkcionalni ishod postoji pod uvjetom da je bolest prepoznata i liječena prije nastanka višestrukih erozija. Donedavno su simetrični poliartritis, radiološki verificirana erozija i

Rana dijagnoza

Poimanje rane dijagnoze RA mijenjalo se u skladu sa spoznajama da nediferencirani artritis može spontano regredirati, razvijati se u smjeru RA ili neke druge kronične forme te da je učinak liječenja daleko povoljniji kod rane primjene agresivne terapije (4,5,6). Zadnjih nekoliko desetljeća dijagnoza ranog RA postavljala se po kriteriju trajanja bolesti s rasponom od 5 do 1 godine dok je danas ta granica pomaknuta na računanje u tjednima. Brojni su podaci u literaturi koji potvrđuju da već u prvoj godini trajanja bolesti 15% do 70% bolesnika ima razvijene erozije i to češće na stopalima (7,8,9). Razlike između ranog i etabliranog RA nisu samo u kliničkoj slici nego i u patohistološkom nalazu, citokinskom profilu i imunoreaktivnosti sinovitisa. Patofiziološki proces na početku RA je na razini poremećaja imunoregulacije s manjim brojem aktiviranih imunokompetentnih stanica i ima jedinstvena imunohistokemijska obilježja koja mogu biti reverzibilna primjenom agresivne terapije. To je jedina faza bolesti kada je moguće postići dugotrajnu remisiju ili čak izlječenje što se u literaturi spominje kao "window of opportunity" (10).

Kod početnog sinovitisa još nema formiranih agregata stanica. U kasnijim fazama bolesti prevladavaju proliferativni procesi stvaranja novih krvnih žila i granulacijskog tkiva koje nalikuje sekundarnom limfoidnom tkivu. Smisao liječenja u prvoj fazi bolesti je postići normalnu imunoregulaciju i u potpunosti ukloniti patološki organski supstrat.

Problem rane dijagnoze nije samo u vještini kliničara nego i u zakašnjelom odlasku bolesnika prvo liječniku obiteljske medicine, a kasnije reumatologu tako da ispravna dijagnoza ponekad kasni više mjeseci i godina od pojave prvih simptoma, a obično je to oko 4 mjeseca (11,12). Neka istraživanja pokazuju da vrijeme od pojave prvih simptoma do javljanja liječniku obiteljske medicine prosječno iznosi oko 4 tjedna i jednako je za oba spola. Nakon toga muškarci se upućuju specijalisti trostruko ranije, već nakon 3 tjedna, a žene nakon 10 tjedana trajanja simptoma (13,14).

Bolesnici s asimetričnim akutnim nastankom simptoma ranije se obraćaju liječniku dok oni s postupnim razvojem simetričnog poliartritisa zanemaruju svoje simptome (15). U većini radova perzistencija sinovi-

povišen titar reumatoidnog faktora (RF) bili temelj dijagnoze, a danas je to potvrda perzistirajućeg artritisa. Ispitivanje sudionika EULAR-ovog kongresa 1997. godine pokazalo je da svaki drugi reumatolog propisuje DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) kada su zadovoljeni ACR klasifikacijski kriteriji i da ih 10% čeka potvrdu erozija. Isti upitnik distribuiran je na kongresu nakon 3 godine kada se 100% reumatologa izjasnilo za primjenu DMARD prije pojave erozija (3).

tisa ovisi o inicijalnim vrijednostima sedimentacije eritrocita (SE), titru reumatoidnog faktora (RF), prisutnosti antitijela na ciklički citrulinizirani peptid (anti-CCP) i genetskih biljega, pušenju, inicijalnoj aktivnosti bolesti (DAS - Disease Activity Score $\geq 1,6$) i stupnju nesposobnosti (HAQ - Health Assessment Questionnaire). Trajanje sinovitisa >12 tjedana je najkonzistentniji i najvažniji pokazatelj perzistencije jer je mala vjerojatnost spontane remisije nekog artritisa nakon tog vremena. Dijagnoza ranog RA može se postaviti kod perzistirajućeg poliartritisa koji traje 12 tjedana i više, a pozitivni imunološki parametri samo podupiru vjerodostojnost dijagnoze. Novonastali ili kratkotrajni sinovitis jednog ili više zglobova registrira se kao rani artritis ili rani nediferencirani artritis jer ne zadovoljava niti jedne klasifikacijske kriterije (16,17).

Revidirani ACR klasifikacijski kriteriji nastali su na temelju analize bolesnika s trajanjem RA duže od 7 godina i usporedbom s drugim reumatskim dijagnozama (osteoartritis, lupus, fibromijalgija) u kojima nije bio zastupljen nediferencirani artritis te teško mogu zadovoljiti današnja načela postavljanja rane dijagnoze (1). Za sada nema jasnih kriterija za ranu dijagnozu RA, ali postoje valjani argumenti koji ukazuju na potrebu provođenja relevantnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u tom smjeru (tablica 1) (9,18,19,20).

Tablica 1. Sumnja na reumatoidni artritis
- razlog za ciljanu obradu i praćenje bolesnika
Table 1. Suspected rheumatoid arthritis
- reason for targeted processing and treatment

Sumnja na reumatoidni artritis
1. 3 otečena zglobova (19)
2. bolnost MCP ili MTP zglobova na poprečni pritisak (19)
3. jutarnja zakočenost >30 minuta (19)
4. zglobni simptomi trajanja >6 tjedana (dijagnoza RA vjerojatnija ako traju >12 tjedana) (19)
5. patološke vrijednosti SE, CRP, RF, anti-CCP (9,20)

MCP - metakarpofalangealni MTP - metatarzofalangealni
RA - reumatoidni artritis SE - sedimentacija eritrocita
CRP - c-reaktivni protein anti-CCP - antitijela na cikl. citruliniz. peptid

Prema ovim prijedlozima bolest se želi razotkriti u fazi sinovitisa dok još nema masivnijih proliferativnih (neoangiogeneza, panus) i destruktivnih promjena

(erozije). Teško je striktno definirati ranu dijagnozu u vremenskim okvirima jer kod prvog pregleda bolesnika mi vidimo posljedice. Možda bi s patološkog aspekta bilo pragmatično ponovo uvesti pojmove eksudativnog, proliferativnog i erozivnog oblika ili faze RA kao što se to govorilo pred više od 20 godina. Pretpostavka je da kod eksudativnog oblika još nema organskog supstrata (panus) i da je proces na razini biokemijske reakcije, kod proliferativnog oblika razvijen je panus i edem ko-

Reumatoidni faktor

Reumatoidni faktor je klasični serološki parametar, nezaobilazni dio obrade bolesnika s artritisom i najbolji pokazatelj težine bolesti. B stanice su odgovorne za sekreciju RF i smatra se da ima ključnu ulogu u patogenezi bolesti, a napose u perpetuaciji upale. Nalazi se kod 10% zdravih osoba, može prethoditi pojavi zglobnih simptoma, kod nediferenciranog artritisa govori u prilog razvoja RA, a kod početnog RA je znak težeg oblika bolesti. Povišen titar RF bez kliničkog nalaza nema dijagnostičku vrijednost iako postoje podaci prema kojima 5% seropozitivnih osoba oboli od RA. Oko 80% bolesnika s etabliranim, a 50-60% bolesnika s ranim RA ima povišen titar RF. IgM anti-IgG RF ima limitiranu specifičnost jer je nerijetko pozitivan u drugim bolestima veziva, jetre, limfoprolife-

Anticitrulinska protutijela

Anticitrulinska protutijela su skupina autoantitijela usmjerenih protiv određenih bjelančevina. Pred 10 godina prepoznata su kao specifična za RA i danas se određuju rutinski. Citrulinizacija je stanični posttranslacijski proces enzimatske konverzije arginina u citrulin što mijenja kemijsku strukturu više vrsta proteina i dolazi do stvaranja antitijela na te promijenjene proteine. Pušenje, upala i apoptoza izazivaju citrulinizaciju. Citrulinizirani proteini u sinovijskoj tekućini nisu specifični za RA, ali je za RA specifično stvaranje antitijela na te proteine (23). Anti-CCP test ukazuje na prisutnost antitijela na citrulinizirane proteine bez obzira na porijeklo proteina. Kod RA to može biti fibrinogen, kolagen tip II ili bilo koji protein iz zglobnih struktura. Schellekens i sur. sintetizirali su ciklički citrulinizirani peptid koji služi kao antigen u ELISA testu za anti-CCP autoantitijela (24). Rezultat testa izražava se u izvedenim relativnim jedinicama (RU). Nalaze se u 76% bolesnika s RA. To su jedina antitijela koja imaju visoku specifičnost i dobru osjetljivost za RA. Test ima specifičnost 98% u bolesnika s etabliranim RA i 96% u bolesnika s ranim RA dok mu je osjetljivost 68% i 48% (25). Danas se koristi druga generacija CCP supstrata (anti-CCP2) sa još boljom specifičnošću, a razvijena je i treća generacija testa (26). Anticitrulinska antitijela imaju dijagnostičku i prediktivnu vrijednost jer pret-

sti s prijetećim erozijama, a kod erozivnog oblika definitivno je urušavanje strukture. Također se ne smije zaboraviti da novonastala afekcija nekog zgloba znači ranu dijagnozu na lokalnoj razini, ukupno pogoršanje bolesti i zahtijeva energično liječenje.

Zbog mogućnosti epizodnog tijeka nekog artritisa važno je odrediti kliničke, serološke, imunogenetske i radiološke parametre koji će sa sigurnošću govoriti u prilog razvoja perzistentnog erozivnog artritisa.

rativnim i infektivnim bolestima. U populaciji bolesnika s muskuloskeletnim bolestima specifičan je 97% s pozitivnom prediktivnom vrijednošću 80%. U zdravih osoba koje puše veća je učestalost RF, a bolesnici-pušači imaju višu razinu RF u krvi i teži oblik RA u odnosu na nepušače (21). Razina RF u krvi je indikator dijagnoze, prognoze i aktivnosti bolesti te učinka terapije. Seronegativni RA ima bolju prognozu pa se već duže vrijeme provlači ideja da su seropozitivni i seronegativni RA dvije različite bolesti. Pred nekoliko godina objavljeni su rezultati genetičkih istraživanja koja su otkrila da bolesnici sa seronegativnim i DRB1* negativnim RA nose gen vezan za apoptozu, PDCD1 PD-1.3A koji je inače povezan sa sistemskim lupus eritematodesom (22).

hode prvim simptomima više godina. U eksperimentalnim radovima dokazano je njihovo artritogeno djelovanje (27) i mogući udio u etiopatogenezi RA. Ekspresija zajedničkih epitopa potpomaže prezentaciju peptida sa citrulinom T limfocitima. B stanice u zglobovima odgovorne su za sekreciju anti-CCP antitijela. Sinovijska tekućina i koštana srž bolesnika s RA i pozitivnim nalazom anti-CCP sadrži populaciju specifičnih B limfocita koji spontano stvaraju anti-CCP antitijela (28). Nalaz anti-CCP protutijela je loš prognostički znak i govori za teži, erozivni oblik bolesti (25). U bolesnika s nediferenciranim artritisom kombinacija RF i anti-CCP ima 100% specifičnost sa bitno slabijom osjetljivošću (33%) (29). Za razliku od RF razina anti-CCP nije u korelaciji s kliničkim efektom liječenja uključujući anti-TNF α terapiju. I kod 100% dobrog terapijskog odgovora ne bilježi se njihov pad (30). Tijekom primjene DMARD u 50% bolesnika nalazi se pad titra anti-CCP i IgM-RF za više od 25%, ali samo pad IgM-RF korelira s kliničkim poboljšanjem (31). Pušenje je vanjski rizik za razvoj anti-CCP pozitivnog oblika RA u nositelja HLA-DRB1*. Oko 70% bolesnika s nediferenciranim artritisom i pozitivnim nalazom anti-CCP dobit će RA (32). Anti-CCP protutijela su standardni dio obrade nediferenciranog artritisa, a kod ranog RA imaju prognostičku vrijednost.

Imunogenetski biljezi

Reumatoidni artritis je bolest koja se javlja u imunogenetski predisponirane osobe u kombinaciji s nekim još nepoznatim vanjskim faktorom. Genetska komponenta odgovorna je za 50-60% ukupne podložnosti RA, a među svim genetskim faktorima trećinu zauzima HLA kompleks (33). Više od 30 godina poznata je povezanost RA s HLA-DR (Human Leukocyte Antigen) lokusom. Svi HLA-DR aleli (DR1, DR4, DR10, DR14) koji sadrže takozvane zajedničke epitope, kontrolirane od DRB1* gena, vežu antigene peptide i predstavljaju ih T limfocitima. Treća hipervarijabilna regija HLA-DR β lanca koja sadrži redosljed istih aminokiselina (QKRAA, QRRAA ili RRRAA) najrelevantniji je imunogenetski biljeg. Ova sekvencija aminokiselina nalazi se u različitim DR alelima i određuje njihovu imunoreaktivnost (34).

U populacijskim studijama nalaz zajedničkih epitopa udvostručuje rizik za RA. Oko 30% bolesnika s nediferenciranim artritismom i seronegativnim RA ima HLA-DRB1* (35). HLA-DRB1*0401 nalazi se u 50% bolesnika s RA bijele rase. U literaturi postoje različiti podaci o povezanosti zajedničkih epitopa s RF i anti-CCP ovisno o metodama istraživanja, ali je sve više potvrda rizika RA i njegova teškog oblika u osoba s određenim zajedničkim epitopima DRB1*0101;

Slikovne tehnike

Sve slikovne tehnike su u funkciji vizualizacije ili bolje rečeno fizičkog dokaza bolesti i oštećenja strukture što ima presudnu važnost za kliničku procjenu u smislu dijagnoze, ali još više u smislu terapijske odluke. Klasični radiogrami šaka i stopala su obavezni dio evaluacije bolesnika gdje nalaz paraartikularne osteoporoze ili erozija znači uznapredovalu bolest i lošu prognozu tako da nisu adekvatni za ranu dijagnozu. Imaju vrijednost za isključenje neke druge bolesti ili ozljede, a zbog jednostavnosti su nezamjenljivi kod određivanja stadija bolesti, praćenja bolesnika i ocjene progresije. Još od 70-ih godina 20. stoljeća poznato je da erozije nastaju već u prvoj godini bolesti, da mogu biti prisutne prije suženja zglobove pukotine i da su ranije i češće na stopalima (7). Ovi rezultati potvrđeni su u brojnim kasnijim istraživanjima. U 64% bolesnika, s trajanjem bolesti kraće od 12 tjedana i liječenih s klasičnim DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), nakon 3 godine nalaze se erozije od kojih 70% nastaje u prvoj godini, a 97% do kraja druge godine trajanja bolesti (9). Nedostatak konvencionalne radiografije je dvodimenzionalni prikaz trodimenzionalne strukture i zato su klasični radiogrami manje osjetljivi od kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR). Kompjutorizirana tomografija je radiološka metoda kojom se vrlo precizno prikazuju koštane strukture i metoda izbora za analizu koštanih promjena.

*0102; *0401; *0404; *0408 i *1001 koji su istodobno čvrsto povezani s pozitivnim nalazom RF i anti-CCP (9,19,36). Prema posljednjim podacima indirektno čak povećavaju smrtnost takvih bolesnika s RA (37). Pušenje je jedini identificirani vanjski indirektni faktor rizika za RA jer u općoj populaciji povećava učestalost RF i anti-CCP antitijela u krvi. Analizom više od 350 bolesnika s RA utvrđena je povezanost pozitivnog nalaza RF i HLA-DRB1*0401 neovisno o pušačkom statusu (38). Pušenje je povezano sa stvaranjem anti-CCP protutijela i to osobito u nositelja HLA-DRB1* čime pušenje postaje neizravni sudionik u inicijaciji RA (39). Nalaz zajedničkih epitopa predstavlja rizik za erozivnu bolest i produkciju anti-CCP protutijela, ali ne i za razvoj RA iz nediferenciranog artritisa (32,40). Kod primjene energične diferentne terapije ranog RA s lošom prognozom gubi se matematička povezanost HLA-DRB1* s radiološkom progresijom što je još jedan od dokaza da su rana dijagnoza i terapija prva pretpostavka uspješnog ishoda i da se može utjecati na rizične faktore (41). Otkrivaju se drugi ne-HLA genetski biomarkeri za RA koji nisu u potpunosti razjašnjeni, a među njima najviše je istražen gen za protein tirozinsku fosfatazu N22 (PTPN22).

Magnetska rezonancija je najosjetljivija tehnika kojom se u ranoj fazi RA prikazuje edem kosti, sinovitis i erozije što je potvrđeno usporedbom s artroskopskim i patohistološkim nalazima (42,43). Edem kosti je preerzivna promjena koja predstavlja upalni infiltrat i najuvjerljiviji je nezavisni predskazatelj radiološke progresije (44,45). Nalaz izoliranog sinovitisa bez edema kosti ne ukazuje na progresiju RA, ali u kombinaciji s edemom kosti i erozijama govori za vrlo lošu prognozu. Magnetska rezonancija ima čak veću diskriminacijsku vrijednost od anti-CCP antitijela kod verifikacije seronegativnog RA (46). Magnetskom rezonancijom dokazuje se prisutnost i materijalizacija patofiziološkog procesa što znači perzistencija patologije. Nalaz sinovitisa je dokaz bolesti dok prisutnost seroloških parametara bez drugih znakova predstavlja samo prisutnost potencijalnih sudionika u patofiziološkom procesu. Magnetska rezonancija postaje dijagnostički standard, a indikacija za MR postavlja se kada nema dovoljno kliničkih znakova ni koštanih promjena na klasičnim snimkama, a želi se dokazati subklinički sinovitis. Magnetska rezonancija također ima mjesto kod praćenja djelotvornosti terapije i sigurne potvrde remisije bolesti jer gotovo trećina bolesnika u remisiji (bez bolnih ili otečenih zglobova) ima nalaz sinovitisa (47,48). Godinu dana nakon terapije TNF blokatorom na MR je utvrđeno smanjenje volumena panusa za 86% (49). Radiološke

erozivne promjene na prethodno neaficiranim zglobovima nastaju u 15% bolesnika u prolongiranoj kliničkoj remisiji (50). Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletnog sustava je osjetljivija, ali nespecifična metoda kojom se može otkriti subklinički sinovitis i kortikalne lezije neregistrirane na običnoj snimci. Hipervaskularizacija i angiogeneza sinovijske membrane su primarni patofiziološki mehanizmi na lokalnoj razini koji govore u prilog razvoja invazivnog panusa. Vaskularizacija sinovije je znak aktivnosti artritisa. Snažniji ultrazvučni aparati visoke rezolucije i dopler tehnika pružaju mogućnost vrlo precizne morfološke, ali i kvalitativne analize prikazanog tkiva (stvaranje novih krvnih žila i panusa). U eksperimentalnoj fazi je primjena pjenušavog kontrasta koji poboljšava prikaz vaskulature sinovije i upale (51). Usporedbom klasičnih radiograma bez vidljivih erozija, UZ i MR nalaza s erozijama te provje-

rom dobivenih rezultata na CT-u, utvrđeno je da erozije otkrivene UZ i MR tehnikama predstavljaju gubitak kortikalne kosti i da su to "prave" erozije (52). Sofisticirane radiološke tehnike kao što su MR i CT dozvoljavaju i precizno mjerenje ne samo broja nego i veličine erozija što je još jedan način procjene destrukcije zglobova (53). Kombinacija scintigrafije skeleta i MR kod nediferenciranog artritisa može imati 100% specifičnost pod uvjetom da je scintigrafski nalaz kompatibilan s distribucijom radiofarmaka u RA i da MR ukazuje na sinovitis ili erozije (54).

Slikovne tehnike imaju ključnu ulogu kod postavljanja dijagnoze, određivanja stadija bolesti, praćenja bolesnika i potvrde sigurne remisije. Sve opisane radiološke metode zahtijevaju vještog radiologa koji poznaje problem ranog RA i kojem je od strane kliničara jasno postavljeno pitanje što se očekuje od nalaza.

Rizici, prognoza i remisija

Tijek RA različit je među bolesnicima i stoga je presudno odrediti rizike progresivne bolesti. Podaci u literaturi su u načelu podudarni bez obzira na manje varijacije u redosljedju rizika. Najuvjerljiviji indikatori progresivne bolesti su visok titar RF, ubrzana sedimentacija (SE), visoka vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) i rani radiološki nalaz erozija. Drugi evidentirani faktori rizika za erozivnu bolest su broj otečenih zglobova, prisutnost anti-CCP protutijela, pušenje i prisutnost gena visokog rizika (HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404). Evaluacijom 238 bolesnika s RA koji su praćeni kroz 10 godina izdvojeni su anti-CCP, IgM RF, SE i ženski spol kao neovisni prediktori radiološke progresije (55). Inicijalno visok titar RF i razina CRP te vrijednost HAQ-a su loši prognostički parametri dobiveni obradom 3500 bolesnika s upalnim poliartritisom. Bolesnici koji na prvom pregledu zadovolje ACR klasifikacijske kriterije također imaju lošu prognozu (40). Reumatoidni faktor i anti-CCP protutijela mogu biti predskazatelji budućeg RA u asimptomatskih osoba što je utvrđeno analizom prethodno pohranjenih seruma (prosječno 2,5 godine prije pojave simptoma RA) 83 bolesnika s RA. Anti-CCP protutijela imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost 82% za skupinu bolesnika s RA, a 16% za opću populaciju (56). Prospektivno istraživanje bolesnika s vrlo ranim RA (<12 tjedana) ukazuje da je pozitivan nalaz RF ili anti-CCP antitijela na inicijalnom pregledu čvrsto povezan s radiološkom progresijom tijekom 3 godine praćenja

bolesnika. HAQ i SE imaju manju, ali ipak prediktivnu vrijednost (9).

Važnost kliničke slike i osjetljivost kliničkog pregleda potvrđena je usporedbom različitih specifičnih biomarkera s kliničkim pokazateljima aktivnosti RA gdje se praktično izjednačava njihova prediktivna vrijednost za teži oblik bolesti (57). Kombinacija kliničkih i laboratorijskih parametara je najvjerodostojnija. Utvrđeno je da i kod prolongirane minimalne aktivnosti bolesti ili remisije nastupa radiološko pogoršanje. Nove erozije nalaze se kod 17% bolesnika u remisiji (58). Cijeljenje erozija je najveće i najrjeđe terapijsko dostignuće. Rijetki su radovi koji sigurno potvrđuju obnovu izgubljene kosti, a ako se to i registrira tada se radi o malom broju bolesnika i to onih čija bolest je inicijalno blaže aktivnosti. Drugim riječima cilj liječenja je što prije postići smirenje upalne aktivnosti jer to znači prevenciju razaranja kosti ili "prevenciju" RA.

Iz svih spomenutih razloga potrebno je redefiniirati remisiju, a u kriterije uključiti siguran dokaz odsutnosti kliničke (bol, otekline), laboratorijske (SE, CRP) i radiološke (MR) aktivnosti RA. Također je otvoreno pitanje trajanja terapije kojom je postignuta remisija od-

Tablica 2. Rani reumatoidni artritis
Table 2. Early rheumatoid arthritis

Trajanje	Erozije / panus	Terapija
≈1 godina	++ / ++	do minimalne aktivnosti RA održavanje anatomske stadija trajno liječenje monoterapijom ili kombinacijom lijekova
> 12 tjedana	-+ / +-	do remisije + 6 mjeseci antierozivni efekt? trajno liječenje monoterapijom
< 12 tjedana	- / -	do remisije + 6 mjeseci reverzibilna faza RA? prekid liječenja (izliječenje)?

nosno kada ju prekidati ili ublažiti. Jedino u tom slučaju možda će se moći govoriti o izliječenju ili postići dugotrajna kontrola bolesti bez lijekova.

U inicijalnoj kliničkoj obradi najvažnije je odrediti kliničku i patofiziološku fazu RA (izljev, sinovitis, panus, edem kosti, erozije, distribucija artritisa, upalna aktivnost), prepoznati faktore loše prognoze jer sve to određuje strategiju liječenja i parametre praćenja, tablica 2. Na ovaj način moguće je postaviti jasan cilj liječenja i ostvariti najoptimalniji terapijski pristup.

Reumatoidni artritis je multifaktorijska bolest koja nastaje u imunogenetski predisponirane osobe i još

nedefiniranog vanjskog faktora. Rana dijagnoza bolesti u preerozivnoj fazi je osnovni i realni zahtjev suvremenog pristupa bolesniku s RA jer je to put do uspješnog ishoda. Rana dijagnoza RA postavlja se na temelju minuciozne kliničke analize (vanjski faktori, DAS, HAQ), ciljanog traženja relevantnih upalnih, seroloških i imunogenetskih parametara (SE, CRP, RF, anti-CCP, HLA-DRB1*) te više ili manje složenom radiološkom procjenom (klasična radiologija, UZ, MR). Razumijevanje dinamike patofiziološkog procesa, svrsishodno korištenje dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti donosi optimistički pogled na perspektivu oboljelih.

Literatura

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
2. Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis - overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Therapy* 2007;9:211. 211DOI:10.1186/ar2177.
3. Aletaha D, Eberl G, Nell VPK. i sur. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis* 2002;61:630-4.
4. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S. i sur. Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:605-26.
5. Inanc M. Very early 'Rheumatoid' arthritis cohorts: limited by selection. *Rheumatology* 2007;46:185-7.
6. Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:278-83.
7. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-3.
8. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL. i sur. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995;22:1792-6.
9. Machold KP, Stamm TA, Nell VP. i sur. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46:342-9.
10. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1771-4.
11. Van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H. i sur. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998;37:1084-8.
12. Hernandez-Garcia C, Vargas E, Abasolo L. i sur. Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2323-8.
13. Palm Ø, Purinszky E. Women with early rheumatoid arthritis are referred later than men. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1227-1228.
14. Lard LR, Huizinga TW, Hazes JM. i sur. Delayed referral of female patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2190-2.
15. Chan KW, Felson DT, Yood RA. i sur. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:814-20.
16. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D. i sur. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42:2184-8.
17. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:163-77.
18. Combe B, Landewe R, Lukas C. i sur. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
19. Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.
20. Emery P, Breedveld FC, Dougados M. i sur. Early referral recommendations for newly diagnose rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
21. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A. i sur. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-5.
22. Prokunina L, Padyukov L, Bennet A. i sur. Association of the PD-1.3A allele of the PDCD1 gene in patients with rheumatoid arthritis negative for rheu-

matoid factor and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 2004;50:1770-3.

23. Kinloch A, Lundberg K, Wait R. i sur. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2287-95.

24. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH. i sur. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.

25. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA. i sur. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.

26. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis—a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S69-76.

27. Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J. i sur. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650-5.

28. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C. i sur. Secretion of anti-citrulline containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:41-7.

29. Ateş A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:499-504.

30. De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E. i sur. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:299-302.

31. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA. i sur. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004;50:3776-82.

32. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC. i sur. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1117-21.

33. van der Helm-van Mil AH, Kern M, Gregersen PK. i sur. Variation in radiologic joint destruction in rheumatoid arthritis differs between monozygotic and dizygotic twins and pairs of unrelated patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2028-30.

34. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.

35. El-Gabalawy HS, Goldbach-Mansky R, Smith D 2nd i sur. Association of HLA alleles and clinical fea-

tures in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1999;42:1696-705.

36. Gough A, Faint J, Salmon M. i sur. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1166-70.

37. Matthey DL, Thomson W, Ollier WE. i sur. Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis Rheum* 2007;56:1408-16.

38. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S. i sur. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:403-7.

39. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K. i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR(shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.

40. Symmons DP, Silman AJ. Aspects of early arthritis. What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Res Ther* 2006;8:214.

41. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN. i sur. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008;58:1293-8.

42. Ostergaard M, Duer A, Moller U. i sur. Magnetic resonance imaging of peripheral joints in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:861-79.

43. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE. i sur. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521-8.

44. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006;8:222.

45. Hetland ML, Ejlertsen BJ, Hørslev-Petersen K. i sur. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2008; DOI:10.1136/ard.2008.088245.

46. Narváez J, Sirvent E, Narváez AJ, Bas J. i sur. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging of the Hand versus Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody Testing to Confirm the Diagnosis of Clinically Suspected Early Rheumatoid Arthritis in the Absence of Rheumatoid

Factor and Radiographic Erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008; DOI:10.1016/j.semarthrit.2007.10.012.

47. Brown AK, Quinn MA, Karim Z. i sur. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;54:3761-73.

48. Freeston JE, Brown AK, Hensor EM. i sur. Extremity magnetic resonance imaging assessment of synovitis (without contrast) in rheumatoid arthritis may be less accurate than power Doppler ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1351.

49. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV. i sur. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Rheumatol* 2006;33:219-23.

50. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ. i sur. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36-42.

51. De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM. i sur. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 2007;64:222-30.

52. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M. i sur. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid ar-

thritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.

53. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M. i sur. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI - reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2007; DOI:10.1136/ard.2007.072520.

54. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K. i sur. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:48-51.

55. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL. i sur. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.

56. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E. i sur. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.

57. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J. i sur. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Res Ther* 2008;10:208.

58. Cohen G, Gossec L, Dougados M. i sur. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis* 2007;66:358-363.

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

REUMATOIDNI ARTRITIS - NOVE SLIKOVNE METODE RHEUMATOID ARTHRITIS - NEW IMAGING METHODS

Kristina Potočki

Sažetak

Opisane su radiološke mogućnosti obrade koštano-mišićnog sustava s posebnim osvrtom na reumatoidni artritis i novije metode pregleda, magnetsku rezonancu,

ultrazvuk i kolor doppler. Opisana je tomosinteza, nova metoda u obradi trabekularne kosti, s mogućnošću analize gustoće kosti, važne u reumatoidnom artritisu.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, radiološke metode, MR, UZV, kolor doppler, tomosinteza

Summary

The radiology imaging in musculoskeletal system with a point on rheumatoid arthritis and modern methods such as magnetic resonance, power ultrasound, and color

Doppler are described. Tomosynthesis, a new method for analysis of trabecular bone and bone density, which is important in rheumatoid arthritis, is described too.

Key words

rheumatoid arthritis, radiology imaging, MR, ultrasound, color doppler, tomosynthesis

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je bolest od koje obolijeva gotovo 1% svjetske populacije. Najčešće obolijevaju bolesnici u dobi između 40 i 60 godina života, ali bolest može početi i ranije, pa i u djetinjstvu, kada dijagnosticiramo juvenilni idiopatski artritis (JIA). Radiologija je dugo u "službi" reumatologije, pa su i poznati podaci o prvim nastalim snimkama šaka, supruge gospodina Röntgena (1,2,3).

Važna je uloga i dobro poznata potreba radiološke obrade bolesnika sa sumnjom na upalnu reumatsku bolest. Dosadašnja radiološka obrada nije bila dovoljno osjetljiva za početne promjene te je često nalaz ovisio o iskustvu i "vidovitosti" radiologa-osteologa. Kvalitetni klinički rad i poznavanje laboratorijskih i kliničkih znakova i simptoma bolesti od velikog su značaja za "traženje i pronalazak" početnih promjena na kostima i mekim tkivima. Nedostatak osjetljivosti standardne radiološke obrade rezultirao je dugom odgodom u primjeni potrebne terapije. Rana detekcija bolesti i mogućnost praćenja terapijskog efekta predstavljaju poboljšanje u liječenju upalnih reumatskih bolesti.

Magnetska rezonanca (MR) omogućuje odličan kontrastni prikaz mekih tkiva neinvazivnim načinom. Prikazuje upalne promjene i početne erozije, pa je tako od velike pomoći u postavljanju rane dijagnoze i praće-

nju progresije bolesti i efekta terapije. Magnetska rezonanca nije prihvaćena kao "skrining" metoda u artralgijskoj što je uvjetovano cijenom koštanja pretrage i njenom dostupnošću. Poboljšanje u dijagnostici reumatskih upalnih bolesti magnetskom rezonancom je mogućnost vizualizacije sinovitisa i edema medularne kosti.

Standardnom radiološkom obradom mogli smo vidjeti policiklizam mekih tkiva uz radiokarpalni zglob, što je indirektan znak početnog RA ili pak jednakomjernu oteklinu mekih tkiva koji prst oblikuje "poput kobasice", što je indirektan znak psorijatičnog artritisa ili skupine seronegativnih spondiloartropatija. MR pokazuje i razlikuje sinovitis, praćen edemom kosti i koštanim erozijama (4,5). Sinovitis prethodi koštanim promjenama u ranom RA (6), tako da su erozije obično nastavak sinovitisa viđenog MR-om (7).

Prerastanje panusa preko artikulacijske hrskavice dovodi do degeneracije hrskavice i stvaranja koštanih destrukcija. Terminalno zglob je ispunjen panusom, nastaje artikulacijska hrskavica i nastane fibrozna ankiloza koja s vremenom prelazi u koštanu ankilozu. Ova je faza bolesti praćena porozom i mišićnom atrofijom.

Standardna radiološka obrada, tehnika mekih zraka, makroradiografija, te korištenje elektronskog kolor analizatora i scintigrafije uz klinički pregled nisu prika-

zali poznate početne promjene u upalnim reumatskim bolestima.

MR danas, kontrolirana mikroartroskopskim nalazima, pokazuje početne promjene, primjerice u cervikalnom segmentu kralježnice pokazuje upalne promjene oko odontoida, te razlikuje aktivnu bolest od kroničnog formiranog panusa.

Erozije transverzalnog ligamenta dovode do atlanto-aksijalne sUBLUKSACIJE. Fasetni artritis erozivno promijenjenih artikulacijskih površina malih zglobova, stepeničasto formira stražnju interkorporalnu liniju u odraslih, a dovodi do ankiloze u djece s JIA.

Promjene na sakroilijakalnim zglobovima magnetском rezonancom možemo dokazati na razini promjena medularne kosti i izmjenama u intenzitetu signala.

Proliferacija sinovije i izljev dovode do promjena na kapsuli zgloba što u konačnici formira sinovijalne ciste, često oko velikih zglobova. Promjene u položaju zglobnih tijela nastaju kao posljedice promjena zglobnih površina, tetiva i tetivnih ovojnica.

Slikovne metode obrade

Dinamička MR

Tehnika koja zahtjeva obradu MR-om u različitim vremenskim intervalima po aplikaciji kontrastnog sredstva naziva se dinamički MR. Postkontrastna imbibicija sinovije ovisi o više faktora: krvnom protoku, intraartikularnom tlaku i volumenu sinovijalne tekućine (10).

Ultrazvuk

Metoda koja se sve više koristi je ultrazvuk i doppler UZV. Neinvazivna je, bez ionizirajućeg zračenja, dostupna i jeftina. U industriji i u drugim područjima medicine dugo je u širokoj upotrebi. Razvoj tehnologije i medicinske industrije doveo je do razvoja visokofrekvencijske linearne sonde što je omogućilo korištenje ultrazvuka (11) za analizu promjena sustava za kretanje. Metoda je osjetljiva, ali nespecifična, no za početne promjene daleko osjetljivija od standardne radio-loške obrade. Ultrazvuk može prikazati intraartikularne strukture, primjerice, oblik i konture artikulacijskih ploha, može mjeriti debljinu artikulacijske hrskavice i "vidjeti" oštećenja na njoj. Može prikazati širinu i izgled sinovijalne membrane, postojanje sinovijalnog izljeva i njegovu ehogenost. Važno je da se može odmah uključiti i u dijagnostičko-terapijski postupak aspiracijom zglobnog sadržaja.

Siva skala analizira zglobni izljev i sinovijalno zadebljanje, a obojeni i power doppler s i bez kontrastnog sredstva analiziraju sinovijalnu hiperemiju. Poznato je da možemo prikazati promjene u mekim tkivima oko zgloba, mišićima, tetivama i tetivnim ovojnica, te krvnim žilama.

Kolor doppler od koristi je u razlikovanju ciste, primjerice Bakerovu od poplitealne arterijske aneuriz-

Magnetska rezonanca trebala bi postati "zlatni standard" za prikaz sinovije, jer je tom metodom moguće pravovremeno vidjeti promjene u strukturi mekih tkiva zgloba, koji se ne vide niti jednom drugom radio-loškom metodom, a važne su jer prethode razvoju erozija. Imbibicija MCP i PIP zglobova kontrastom gadolinijem apliciranim i.v. predstavlja pozitivan dijagnostički kriterij (8). Dva su znaka koji upućuju na upalu sinovije, imbibicija sinovije po aplikaciji kontrastnog sredstva i volumen imbibiranih sinovijalnih stanica. Aktivni sinovitis najbolje se vidi na T1 sa supresijom masti uz primjenu kontrastnog sredstva.

Studija u 103 bolesnika pokazala je da je volumen sinovijalne membrane u bolesnika s artritismom bio veći nego u skupini bolesnika s artralgijskim. Kasnije provedeno istraživanje na bolesnicima s poznatim RA pokazalo je da je volumen sinovije zglobova prstiju na prekontrastno učinjenom MR bio značajni prediktor koštanim erozijama u jednogodišnjem vremenskom razdoblju (9).

Ruptura poplitealne ciste ili krvarenje u nju imitirat će duboku vensku trombozu.

Upalna aktivnost bolesti, vaskularizacija sinovije i periartikularnog mekog tkiva, ispituje se dopplerom. Doppler je pogodan za pregled tkiva s niskom brzinom krvnog protoka, kakva je sinovija, pa tako i možemo dijagnosticirati sinovitis.

Komparirajući dinamički MR kao referentnu vrijednost, osjetljivost i specifičnost dopplera iznosi 88,8%. Studija od 40 bolesnika komparirala je doppler s kontrastom i MR-om te pokazala istovjetnost nalaza. Neke su studije (12) čak pokazale prednost UZV (13) u detekciji sinovitisa (14). MR s kontrastom pokazao se boljim izborom u evaluaciji sinovijalnih proliferacija i erozija.

Tomosinteza

Klasične slojevne snimke, tomografija, datiraju iz 1930-ih godina. Metoda koja tek dolazi u uporabu karakterizirana je "flat-panel" digitalnom radiografijom. Digitalni detektori detektiraju gotovo sve rendgensko zračenje koje dođe na ploču, pa je doza zračenja relativno mala. Ovom se metodom sumiraju serije snimaka različitih projekcija jednim pokretom cijevi. Sustav potom rekonstruira slike nastale višestrukim presjecima i stvara 3D sliku. Rezultat je brz i jeftin način dobivanja volumetričkog skena bez velike doze zračenja. U jednoj od rijetkih studija uspoređeni su rezultati rekonstruiranih slika na 64 slojnom CT-u i slika dobivenih tomosintezom. Zaključeno je da se tomosintezom dobije više podataka nego CT-om. Metoda je drugačija i definitivno ima svoje mjesto za 3D volumetričku procjenu.

Tomosinteza ima svoje mjesto u obradi osteoporotične kosti. Omogućuje VXA, volumetričku absorpciju

X-zraka, pravi četiri slike u različitim smjerovima pod različitim kutom i rekonstruira 3D volumen slično CT-u.

DXA mjeri gustoću kosti s procjenom koštane čvrstoće, a VXA daje makrogeometrijske osobine kosti.

MR prikaz promjena u reumatoidnom artritisu

Erozije

Definiraju se kao fokalni gubitak normalnog signala korteksa ili subhondralne kosti na T1 ili fokalno visoki intenzitet signala na T2 sekvencama. Erozijske se imbibiraju sa gadolinijem na T1 mjerenoj slici što je potvrda prisustva upalno promijenjene sinovije. Erozijske zamjenjuju medularnu mast (15), a razlikuju se od intraosalnih cističnih nakupina jer se cistične tvorbe ne imbibiraju kontrastom.

Izrađene su brojne studije kako bi se vidjelo koji su uvjeti prediktivni za razvoj erozija. Nađeno je da je volumen sinovije zglobova prstiju značajna prediktivna vrijednost u jednogodišnjem vremenskom razdoblju za bolesnike s RA. Najznačajniji prediktor za razvoj erozija u jednogodišnjem vremenskom razdoblju bio je ipak edem medularne kosti na početku bolesti.

Intraosalne ciste ili cistama slične tvorbe opisuju se kao ovalne lezije okružene kortikalnom kosti. Postoji nekoliko kontroverzi o razvoju i prisustvu cisti. Jedna hipoteza ukazuje na visoki intraartikularni tlak u zglobovima, koji uvjetuje migraciju sinovije kroz subhondralnu kost i tako nastaju geode, cistične formacije, koje su rjeđe nalaz u RA, a češći u osteoartritisu. Manifestiraju se niskim intenzitetom signala bez korištenja kontrasta na T1 sekvencama i visokim intenzitetom signala na T2 sekvencama, što i dokazuje vodeni sadržaj. Neki pak smatraju da geode sadrže reumatoidno granulacijsko tkivo, koje predstavlja širenje panusa kroz defekt artikulacijske hrskavice.

Edem medularne kosti

Edem medularne kosti nismo opisivali niti vidjeli prije korištenja MR. Pojavljuje se kao povećan intenzitet signala na T2 sekvencama nakon supresije masti. Taj je nalaz rezultat povećane količine vode u medularnoj kosti i predstavlja unutarnji koštani odgovor na vanjski podražaj upale. Edem medularne kosti snažan je prediktor budućih erozija.

Tenosinovitis

Izljev u tetivnim ovojnica, njihovo zadebljanje i imibicija ukazuju na tenosinovitis. Smatra se da je nalaz tenosinovitisa čest nalaz u početku RA, posebice u extensor carpi ulnaris koji je najčešće zahvaćen.

MR prikazuje tetivu povećanog intenziteta signala, zadebljanu ili stanjenu na više od tri sloja. Na aksijalnim slojevima vidi se širok prsten povišenog intenziteta signala oko tetive, a često se ne razlikuje edem, ovojnice od izljeva (16).

Sindrom karpalnoga kanala

U RA obično se palpira zadebljana sinovija osobito oko ulnarnog stiloida. Nervus medianus na volarnoj strani komprimiran je proliferiranom sinovijom što

može rezultirati mehaničkim pritiskom i upalom nervus medianusa odnosno sindromom karpalnog kanala.

MR je metoda izbora koja pokazuje anatomske karakteristike karpanog kanala. Najbolji je prikaz aksijalnim slojevima.

Sakroilijakalni zglobovi

Zahvaćeni su u seronegativnih spondiloartropatija. Standardna radiološka obrada pokazala je zamućenje subhondralnog korteksa. Nalaz je praćen malenim erozijama na ilijačnoj strani zgloba i sklerozom. Kako bolest napreduje, erozije postaju veće i zahvaćaju sakralnu stranu zgloba. Zglobni prostor postaje širi, a skleroza oko zgloba izraženija. S progresijom bolesti nastaje ankiloza, a smanji se skleroza (17).

Osim klasične radiološke obrade za analizu sakroilijakalnih zglobova koristimo CT i MR. Nalaz CT-om sličan je klasičnoj radiološkoj obradi. Vidljive su erozije, skleroza i ankiloza s progresijom bolesti. CT je osjetljiviji nego klasična radiološka obrada. CT i klasična radiološka obrada nose veliku dozu zračenja relativno mladoj populaciji kakva, u kojoj su oni s ankilozantnim spondilitisom.

Dinamički MR s primjenom kontrastnog sredstva osjetljiviji je od CT i klasične rđg obrade u analizi sakroileitisa.

MR razlikuje subhondralni koštani edem, erozije, subhondralnu sklerozu, promjene periartikularne koštane medule koja sadrži mast, povišen intenzitet signala unutar zglobne šupljine na T2 i T2*, uz postkontrastnu imibiciju unutar zglobne šupljine ukazuje na sakroileitis s izljevom.

Kralježnica

Prve promjene na kralježnici nađu se na torakolumbalnom i lumbosakralnom prijelazu. S progresijom bolesti cijela kralježnica biva zahvaćena bolešću. Promjene se prate na mjestu hvatišta vanjskih niti anulusa fibrosusa za trup kralješka. To su male erozije s okolnom sklerozom, spondilitis anterior. Značajni moment je nalaz aktivnog entezitisa prije nastanka Romanovih lezija, anteriornog spondilitisa.

Tipičan nalaz MR-om je abnormalni intenzitet signala trupa kralješka na mjestu "shiny corner" na klasičnoj rđg obradi.

Drugi važni moment je, MR-om razlikovanje promjena erozivnog spondilitisa u sklopu upalne reumatske bolesti i piogenog spondilodiscitisa. Signal koji karakterizira aktivni entezitis je T1 nizak intenzitet signala i T2 visok intenzitet signala, te postkontrastna imibicija.

Sindrom kaude ekvine, kao komplikacija ankilozantnog spondilitisa, dijagnosticira se CT i MR-om koji

pokažu periferno zadebljanje korjenova živaca, prominentne divertikle arahnoidne, laminarne erozije, te duvalne kalcifikate (18).

Okultni spinalni prijelomi nisu rijetkost u anki-lozantnom spondilitisu. Postoje dva oblika prijeloma. Jedni nastaju nakon minimalne povrede, a nakon fuzije trupova, predstavljaju prijelom tri kolumne, zahvaćaju disk, paraartikularnu zonu i pokrovnu plohu trupa kralješka, te su po tipu nestabilni prijelomi. S obzirom na obilje ligamentarnih kalcifikacija mogu se previdje-

Pozitronska emisijska tomografija - PET

Temelji se na emisiji pozitrona iz radioaktivne smjese, koju čini izotop fluorodeoksiglukoze ¹⁸F FDG. Izotop je pogodan za ispitivanje metabolizma zbog dobre prostorne rezolucije koja se postiže pozitronskom tomografijom.

Medularna kost slabo prihvaća FDG. Intenzitet zglobnog nakupljanja pozitivno korelira s dobi bolesnika što se objašnjava subkliničkim sinovijalnim upalnim zbivanjem u sklopu kroničnog osteoartritisa. Nalaz FDG u medularnoj kosti značajniji je u mlade populacije, dok meka tkiva oko zgloba nakupljaju više u višoj dobi.

Metoda omogućuje dobivanje kvantitativnih informacija o metaboličkoj aktivnosti. Upotreba je još uvijek ograničena zbog velike cijene uvjetovane nužnošću prisustva ciklotrona.

Ako pratimo izazove u medicinskom prikazu tkiva ne možemo, a da se ne sjetimo početka, 1895. godine i otkrića X-zraka, anatomske prikaza živih tkiva. Slijedilo je izrazito unapređenje "vidljivosti" otkrićem CT-

Zaključak

Na temelju ranije navedenog, možemo zaključiti da smo prikazali: 1. Radiološke mogućnosti obrade upalnih reumatskih bolesti, što je novo i čemu težimo. 2. Promjene važne za dijagnozu početne ili uznapredovale bolesti kada je nužna diferencijacija pojedine upalne reumatske bolesti. 3. Doprinos MR u otkrivanju početnih promjena bolesti seropozitivnog ili seronegativnog artritisa i što upućuje

Literatura

1. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1666-9.

2. Winalski CS, Palmer WE, Rosenthal DL, Weissman BN. Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis. *Radiol Clin North Am* 1996;34:243-58.

3. Arnett FC. Rheumatoid arthritis. U: Goldman, ur. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: W.B. Sanders Co. 2000.

4. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* (Oxford) 2000;39(7):700-6.

ti standardnom obradom jer su bez pomaka, no obično s povredom medule. CT i MR su dobri za analizu okultne povrede, a MR će odrediti i visinu lezije i obim lezije medule.

Drugu kategoriju čine "stress" prijelomi koji obično nastanu na cerviko-torakalnom prijelazu i torako-lumbalnom prijelazu, koje se klinički predstavljaju novom boli ili povećanom gibljivošću kod uznapredovale bolesti. Takvi prijelomi obično zarastaju pseudoartrozom koju MR razlikuje od neoplazme ili spondilodiscitisa.

a 1973. godine. U medicinsku upotrebu stigla je i magnetska rezonancija koja je pružila uvid u meka tkiva, mozak i medulu. Unatoč dobroj rezoluciji ovih metoda, i mogućnošću prikaza normalnog i bolesnog tkiva, postoje bolesti koje ostaju neprepoznate ili se ovim metodama neće moći detektirati. Oskudna je osjetljivost za početak bolesti, na molekularnoj i staničnoj razini. Nije je moguće otkriti promjene ovim metodama dok ne prođe određeno vrijeme i bolest ne uzme maha. U tom vremenskom razdoblju, dok postane vidljiva CT-om i MR-om, napreduje i teže se liječi. Praćenje učinka terapije zahtijeva funkcionalni prikaz, znači krvni protok, vizualizaciju biokemijske i metaboličke aktivnosti normalnog i patološki promijenjenog tkiva. To je omogućila PET i SPECT tehnika, a korištenje poznatih farmakoloških metoda i lijekova u liječenju i mogućnost metaboličkog praćenja, dovest će do otkrića novih lijekova (19,20), kojima ćemo biti bliži celularnoj i molekularnoj aktivnosti bolesti.

na bolest. 4. Pored napretka standardne radiološke obrade, kojom nismo mogli ući u kemizam promjena, uvedene nove metode, MR, SPECT PET-CT, ulaze u kemizam stanice i ukazuju na promjene. 5. Važnost korištenja radioloških nalaza, suradnje radiologa i reumatologa, kao i izabira metode koja je važna pri izboru terapije, kao i praćenja učinaka lijeka i pojedinim fazama upalne reumatske bolesti.

5. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(2):225-8.

6. McGonagle D, Conaghan PG, O'Cooner P, Gibbon W, Green M, Wakefield R. et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1706-11.

7. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL. et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals

progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999;58(3):156-63.

8. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996;198:185-92.

9. Savnik Amalmskov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Danneskiold-Samsone B. et al. MRI of wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at one-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol* 2002;12(5):1203-10.

10. Gaffney KL, Cookson J, Blades S, Coumbe Ablake D. Quantitative assessment of the rheumatoid synovial microvascular bed by gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging *Ann Rheum Dis* 1998;57(3):152-7.

11. Pervan M. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet. 2007.

12. Lehtinen A, Paimela L, Kreula J, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Painful ankle region in rheumatoid arthritis. Analysis of soft tissue changes with ultrasonography and MR imaging. *Acta Radiol* 1996;37(4):572-7.

13. Baclhaus M, Kamradz T, Sandrock D, LoreckD, Fritz J, Wolf KJ. et al. Arthritis of the finger joints: a

comprehensive approach comparing conventional, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1232-45.

14. El-Miedany YM, Housny IH, Mandour HM, Mopurad HG, Mehanna AM, Megeed MA. Ultrasound versus MRI in evaluation of juvenile idiopathic arthritis of knee. *Joint Bone Spine* 2001;68(3):222-30.

15. Cimmino MA, Bountis C, Silvestri Egarlaschi G, Accardo S. An appraisal of magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30(3):180-95.

16. Stewart NR, McQueen FM, Crabbe JP. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis a pictorial essay. *Austral Radiol* 2001;45:268-73.

17. Resnik CS, Resnik D. Radiology of disorders of the sacroiliac joints. *JAMA* 1985;253(19):2863-6.

18. Mitchel MJ, Sartoris DJ, Moody D, Resnik D. Cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis. *Radiology* 1990;175(2):521-5.

19. Alavi A. *PET Imaging I*. Radiologic Clinics of North America. 2004;42(6):

20. Šantić A. *Biomedicinska elektronika*. Zagreb: Školska knjiga. 1995.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

KAKO LIJEČITI BOLESNIKE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM U HRVATSKOJ? TREATMENT STRATEGY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN CROATIA

Božidar Ćurković

Sažetak

Cilj liječenja reumatoidnog artritisa je kontrola bolesti, usporenje radiološke progresije i remisija. Pretpostavke za ostvarenje zadanog cilja su rano postavljanje dijagnoze i rana primjena lijekova koji mogu bitno utjecati na prirodni tijek bolesti. Bolest modificirajući antireumatici (BMAR, što odgovara engleskom DMARDs - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) a među njima metotreksat (MTX) su lijekovi prvog izbora za kontrolu reumatoidnog artritisa. Redovito, često, praćenje bolesnika, procjena učinka i podnošljivo-

sti lijeka i adekvatna (po načinu i vremenu) promjena terapijske strategije su preduvjeti za optimalnu djelotvornost. U bolesnika koji su refraktorni na standardnu terapiju preporuča se primjena metotreksata (ili drugih BMAR) i anti-TNF α lijekova. Izbor anti-TNF α lijeka treba učiniti u odnosu na djelotvornost, nuspojave i način primjene. Ukoliko je primjena jednog anti-TNF α lijeka s metotreksatom (ili drugim BMAR) nedjelotvorna nakon 3 mjeseca može se pokušati drugi ili primijeniti rituksimab.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, liječenje, bolest modificirajući lijekovi, biološki lijekovi

Summary

The main objectives of the current treatment of rheumatoid arthritis are disease control, inhibition of radiographic progression and finally remission. Presumptions to achieving these goals are early diagnosis of rheumatoid arthritis and early administered therapy with disease modifying drugs as monotherapy or combination of drugs. The optimal therapeutic response is influenced by tight control of the patients, evalu-

ation of efficacy and tolerability and change of therapeutic strategy as needed. For the patients refractory to standard disease modifying drugs anti-TNF α drugs can be added. The choice of anti-TNF α drug should be done regarding efficacy, tolerability and method of drug administration. In a patient who is failing to respond after 3 months to one anti-TNF α we can try other one or rituximab.

Key words

rheumatoid arthritis, treatment, disease modifying drugs, biologic agents

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je autoimuna, kronična, progresivna upalna reumatska bolest koja dovodi do destrukcije zglobova, nesposobnosti i prerane smrti. Cilj liječenja reumatoidnog artritisa bio je, nekada, kontrola simptoma (bol, jutarnja zakočenost, otekline) a danas je, kontrola bolesti, usporenje radiološke progresije i remisija. Pretpostavke za ostvarenje zadanog cilja su rano postavljanje dijagnoze i rana primjena lijekova koji mogu bitno utjecati na prirodni tijek bolesti. Bolest modificirajući antireumatici (BMAR, što odgovara engleskom DMARDs - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) su lijekovi prvog izbora za kontrolu reumatoidnog artri-

tisa. BMAR pokazuju dobar učinak u ranom reumatoidnom artritisu primijenjeni monoterapijski ili kombinirano, a za optimalnu djelotvornost potrebno je često praćenje bolesnika, evaluacija djelotvornosti i podnošljivosti i modeliranje terapijskih postupaka. Metotreksat (MTX) je, pritom, zlatni standard a mogu se primijeniti i drugi lijekovi poput sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LFL) ili klorokina (CLQ). Metotreksat se primijenjuje monoterapijski i/ili kombinirano s drugim BMAR poglavito u bolesnika s jakom aktivnošću bolesti i čimbenicima loše prognoze. Uz navedene lijekove nesteroidni antireumatici (NSAR) su redovita konkomitantna te-

rapija. U ranom, ali i kasnom, reumatoidnom artritisu uz BMAR se često primjenjuju glukokortikoidi (GK) u redukcionskoj ili održavajućoj dozi (<10 mg prednizolona dnevno). U bolesnika u kojih se ne može postići zadovoljavajuća kontrola bolesti standardnim lijekovi-

ma primjenjuju se biološki lijekovi. U Hrvatskoj su registrirani anti-TNF α lijekovi (inhibitori čimbenika tumorske nekroze, Tumor Necrosis Factor - anti-TNF α) i rituksimab, kimerično anti-CD20 antitijelo, koji dovođi do deplecije perifernih B stanica.

Standardni bolest modificirajući antireumatici - djelotvornost

Od standardnih lijekova koji mogu modificirati tijeak reumatoidnog artritisa metotreksat je, danas, zlatni standard. Terapijska doza metotreksata u rasponu je od 7,5 do 25 mg jednom na tjedan, prosječno 15 mg. U bolesnika s ranim reumatoidnim artritisom monoterapija metotreksatom (15 mg tjedno) pokazala se je djelotvornom. Djelotvornost se izražava, među inim, kriterijima djelotvornosti Američkog reumatološkog društva - ACR (ACR - American College of Rheumatology) i izražava u postotcima poboljšanja, 20% - ACR20, 50% - ACR50 i 70% - ACR70. ACR kriteriji uključuju brojanje bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu ocjenu boli na vizualnoj analognoj skali (VAS), bolesnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), liječnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), bolesnikovu ocjenu funkcionalne sposobnosti (HAQ - Health Assessment Questionnaire) i reaktante akutne faze (SE/CRP) (1). U 70% bolesnika postiže se ACR20 odgovor a u 59% ACR50 odgovor. U onih koji ne odgovore na peroralnu primjenu MTX 15 mg tjedno, povišenje doze na 20 mg ili supkutana primjena lijeka daje dobar terapijski odgovor u još u 23-30% bolesnika (2). Čak i u bolesnika koji su prekinuli MTX zbog nedjelotvornosti ponovno

uvođenje lijeka rezultira dobrim terapijskim odgovorom u njih 45%. Pri tom se bolji rezultati postignu u onih bolesnika koji su prethodno bili na manjoj dozi metotreksata (3). Istodobnom primjenom glukokortikoida, u maloju dozi od 7,5 mg prednizolona, s metotreksatom postižu se još bolji rezultati. Nakon 2 godine postigne se remisija u 55% bolesnika u odnosu na monoterapiju metotreksatom ili drugim BMAR - 30%, a registrirana je i manja radiološka progresija TSS (Total Sharp score) 1,8 naprama 3,5 (4). Rezultati su održani i nakon 4 godine (5). U bolesnika s lošom prognozom kombinirana primjena BMAR može poboljšati terapijski odgovor. Iako je kombinirana terapija sporadično primjenjivana i prije (6) poticaj za njenu primjenu dan je 1989. kad je predložena promjena dotadašnje terapijske piramide bez još evidentnih podataka za to (7). Sedam godina kasnije, 1996., O'Dell i sur. objavili su podatke koji potkrjepljuju primjenu kombinirane terapije (8) a 2 godine iza njih, 1999. Babić-Naglić Đ. i naše rezultate (9). Prema podacima iz literature evidentno je da se kombiniranom terapijom i intenzivnim praćenjem bolesnika može postići dobar terapijski odgovor u bolesnika s ranim RA (10-14).

Biološki lijekovi - djelotvornost

U bolesnika u kojih se ne može postići zadovoljavajući odgovor na standardne BMAR indicirana je primjena bioloških lijekova, anti-TNF α i rituksimaba. U Hrvatskoj nisu registrirani abatacept i tocilizumab. U ranom reumatoidnom artritisu anti-TNF α terapijom postiže se sličan klinički odgovor kao s metotreksatom (adalimumab marginalno slabije učinkovit od MTX a etanercept marginalno bolji od MTXa) (15). Većina studija o anti-TNF α lijekovima uzima kao primarni kriterij ACR20 odgovor koji se čini neprimjeren u odnosu na očekivanja, cijenu tih lijekova i nuspojave. Najmanje što bismo trebali procijenjivati kao dobar terapijski učinak pri primjeni bioloških lijekova je ACR50 odgovor. Jedina, direktna, usporedna studija anti-TNF α terapije i metotreksata je komparacija etanercepta i metotreksata. ACR50 odgovor nešto je bolji na etanercept. Postignut je u 49% bolesnika na etanerceptu i 42% na metotreksatu (16). Adalimumab je pokazao nešto lošiji učinak od metotreksata (ACR50 odgovor 41% a metotreksat 46%), u studiji koja je uspoređivala kombinaciju adalimumaba i metotreksata u odnosu na svaki lijek pojedinačno (17). Infliksimab u standardnoj dozi (s metotreksatom) pokazao je nešto povoljniji ACR50 odgovor, postignut

je u 45,6% bolesnika u odnosu na 32,1% onih na metotreksatu (18). U etabliranom reumatoidnom artritisu ACR50 odgovor dosegnut je u 54% bolesnika na etanerceptu i 42% na metotreksatu (19). U šestomjesečnoj studiji u bolesnika sa slabim odgovorom na metotreksat primjenom adalimumaba u standardnoj dozi postignut je u 55,2% bolesnika ACR50 odgovor (20). U bolesnika sa slabim odgovorom na metotreksat primjenom infliksimaba u standardnoj dozi postignut je ACR50 odgovor u 27% bolesnika (21). Kad se anti-TNF α lijekovi kombiniraju s metotreksatom općenito se postiže bolji odgovor ACR50, i u ranom (17,22) i u etabliranom RA (19). U svim studijama anti-TNF α lijekovi imaju nešto povoljniji učinak na radiološku (RTG) progresiju (15) pa se postavlja pitanje imaju li anti-TNF α lijekovi neovisan učinak na rtg progresiju jer on ne korespondira s kliničkim odgovorom (234). Eksperimentalno su upala i destrukcija odvojeni procesi, erozije nastaju zbog aktivnosti osteoklasta koje aktivira TNF što može biti objašnjenje (24). Ali ipak, ostaje pitanje od kojeg je i kolikog kliničkog značenja smanjenje radiološke progresije (25). Kako anti-TNF α lijekovi u monoterapijskoj primjeni ne pokazuju bitno bolji učinak od meto-

treksata nema dovoljno dokaza da se MTX zamjeni biološkim lijekovima za MTX naivne bolesnike. Primjena anti-TNF α lijekova, zasad, je indicirana u bolesnika koji nemaju adekvatan odgovor na primjenu BMAR monoterapijski ili kombiniranim liječenjem. Preskripcija bioloških lijekova od njihovog uvođenja u stalnom je porastu. U USA je zabilježen porast preskripcije od 3% 1999. na 26% 2006. Ipak 86% bolesnika je prethodno liječeno s BMAR, poglavito MTX 66%. Tri četvrtine ih je bilo na glukokortikoidima s ili bez NSAR (26). Anti-TNF α lijekovi, smatra se, općenito imaju sličan klinički učinak pa je i njihova pojedinačna primjena slična. U USA je najpropisivaniji lijek bio etanercept ali je uvođenjem druga 2 anti-TNF α lijeka njegovo propisivanje značajno smanjeno (26). U Austriji infliksimab je bio propisan u 27% bolesnika s RA, etanercept u 22,3% a adalimumab u 36,5% (27). Prema podacima od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u 2007. godini za liječenje reumatoidnog artritisa podjednako su propisivani etanercept i infliksimab a nešto manje adalimumab (28). Koji od anti-TNF α lijekova primijeniti? Razlikuju li se u odnosu na djelotvornost i nuspojave? U etabliranom RA kombinacijom etanercepta i meto-

treksata može se doseći ACR50 u 71% bolesnika (19), adalimumaba i metotreksata 55,2% (20) a infliksimaba i metotreksata 27% (21). Terapijski učinak može se procijenjivati i na druge načine, napr. indeksom aktivnosti bolesti. Prema kriterijima Europske lige protiv reumatizma (EULAR - European League Against Rheumatism) poboljšanje skora aktivnosti bolesti na 28 izabranih zglobova - DAS28 (DAS28 - Disease Activity Score) boduje se kombinacijom promjena početnih vrijednosti i stupnja aktivnosti bolesti. Dobar terapijski odgovor predmnijeva poboljšanje DAS28 za više od 1,2 uz ukupni DAS28 skor manji od 3,3. (29). DAS28 smanjuje se na sva 3 TNF α inhibitora kroz 12 mjeseci primjene ali je smanjenje statistički značajnije za adalimumab i etanercept nego za infliksimab (apsolutno smanjenje DAS28 -1,8 za adalimumab i etanercept, -1,2 za infliksimab), k tomu uz manju cijenu koštanja (30). Broj bolesnika koje treba liječiti (NNT - Number Needed to Treat) da se postigne ACR50 odgovor za etanercept je 4 za adalimumab također 4 a za infliksimab (u standardnoj dozi) 8 (31). Ne treba zaboraviti ni da je način primjene etanercepta i adalimumaba pogodniji u svakodnevnoj praksi od infliksimaba.

Nuspojave anti-TNF α lijekova

Kad se propisuju anti-TNF α lijekovi treba voditi računa i o nuspojavama. Podatci o nuspojavama anti-TNF α lijekova su nekonzistentni. Ipak, za sva 3 lijeka relativni rizik (RR) za malignome (limfome), ozbiljne infekcije, pojavu ili reaktivaciju tuberkuloze, brzo progresivnu često fatalnu intersticijsku bolest pluća, druge oportunističke (gljivične!) infekcije i neurološke nuspojave je povećan. (32-36). Podatci o nuspojavama su ve-

ćinom prikupljeni iz randomiziranih kontroliranih studija i ne odgovaraju često nuspojavama u svakodnevnoj praksi. Limitirani su nedostatnim podacima o vremenu pojavljivanja nuspojave, neadekvatnoj usporedbi incidencije u odnosu na onu iz baza podataka ili njihova prenošenja na bolesnik-godine računanje, pa se čini da je rizik od nuspojava veći nego što ga daju randomizirane kontrolirane studije (37).

Novi biološki lijekovi

Nažalost, ne reagiraju svi bolesnici na primjenu anti-TNF α terapije. Štoviše postotak bolesnika koji ne postignu ni ACR20 odgovor kreće se od 29-48% za navedena 3 anti-TNF α lijeka. Postotak bolesnika koji ne postigne željeni ACR50 odgovor još je veći 46-67% (38). Ako je odgovor na anti-TNF α lijekove nakon 3 mjeseca nezadovoljavajući, prema preporukama Hrvatskog reumatološkog društva, treba promijeniti anti-TNF α lijek ili primijeniti rituksimab (39). Rituksimab (kimerično anti-CD20 antitijelo dovodi do deplecije perifernih B stanica) je u bolesnika koji nisu odgovorili na BMAR ili anti-TNF α (1/3 bolesnika) pokazao da se u 34% njih može doseći ACR50 odgovor (40) a u bolesnika koji nisu odgovorili na anti-TNF α terapiju u 27% (41). Moguća

je i primjena abatacepta i tocilizumaba ali oni nisu još registrirani u Hrvatskoj za liječenje reumatoidnog artritisa. Primjenom abatacepta (potpuno humani solubilni kostimulacijski modulator koji selektivno cilja CD80/CD86:CD28 kostimulacijski signal potreban za punu aktivaciju T stanica) u bolesnika s RA, refraktornih na anti-TNF α terapiju, postignut je nakon 6 mjeseci i kroz 2 godine ACR50 odgovor u 23,5% odnosno 33,2% (42). Primjenom tocilizumaba (humanizirano monoklinsko antitijelo koje se veže za obje forme interleukin-6 receptora) u 6 mjesečnoj studiji postignut je ACR50 odgovor u 31% bolesnika koji su dobivali 4 mg/kg i u 44% onih koji su dobivali 8 mg/kg a prethodno su imali slab odgovor na primjenu metotreksata (43).

Zaključak

Anti-TNF α lijekovi u monoterapijskoj primjeni ne pokazuju bitno bolji učinak od MTXa. Nema dovoljno dokaza da se MTX zamijeni biološkim lijekovi-

ma za MTX naivne bolesnike. Još treba dokazati njihov bolji učinak. Pozitivni učinci u nekim studijama su procijenjivani na osnovi nevalidiranog ACR N odgo-

vora ili kod primjene u bolesnika sa slabim odgovornom na metotreksat (25). Podatci iz kliničkih ispitivanja nisu uvijek u relaciji sa svakodnevnom praksom. Treba li klinička ispitivanja biti bliža rutinskoj praksi? Samo 10% bolesnika u realnom životu bi ispunilo kriterije za klinička ispitivanja (44)! Može se postaviti pitanje je li ishod u kliničkim ispitivanjima procjenjivan za nas liječnike ili za bolesnika (45)? Ako se pak zaključci izvode iz metaanaliza to može biti dodana vrijednost ili alkemija (46)!

U ovom trenutku naglasak treba staviti na rano postavljanje dijagnoze RA i rano započinjanje terapije s BMAR i GK u redukcijskoj dozi. Lijek prvog izbora je metotreksat. Iako nema egzaktnih podataka, čini se da je primjena metotreksata u Hrvatskoj neadekvatna posebno u smislu doziranja (hipodoziran). Preporuča se najmanja doza (ukoliko bolesnik podnosi lijek) za procjenu učinka od 15 mg tjedno. U bolesnika s aktivnijom bole-

sti preporuča se kombinirana terapija s metotreksatom i glukokortikoidima u redukcijskoj dozi. U bolesnika s aktivnom bolesti i čimbenicima loše prognoze preporuča se kombinirana terapija (MTX + SSZ ili trojna terapija MTX, SSZ, CLQ uz kortikosteroide). U bolesnika s jako aktivnom bolešću i čimbenicima rizika preporuča se kombinirana terapija MTX i LFL uz GK. NSAR su u svim slučajevima konkomitantna terapija. Redovito, često, praćenje bolesnika, procjena učinka i podnošljivosti lijeka i adekvatna (po načinu i vremenu) promjena terapijske strategije su preduvjeti za optimalnu djelotvornost. U bolesnika koji su refraktorni na standardnu terapiju preporuča se primjena metotreksata (ili drugih BMAR) i anti-TNF α lijekova. Izbor anti-TNF α lijeka treba učiniti u odnosu na djelotvornost, nuspojave i način primjene. Ukoliko je primjena jednog anti-TNF α lijeka s metotreksatom nedjelotvorna nakon 3 mjeseca može se pokušati drugi ili primjeniti rituksimab.

Literatura

1. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. et al. The american college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-740.
2. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
3. Kapral T, Stamm T, Machold KP. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis is frequently effective even if re-employed after a previous failure. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R46(DOI:10.1186/ar1902).
4. Svensson B, Boonen A, Albertsson K. et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increase the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-3370.
5. Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A. et al. Remission achieved after 2 years treatment with low dose prednisolone in addition to DMARDs in early RA is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open two year continuation study. *Ann Rheum Dis* online 17 apr 2008;DOI:10.1136/ard.2008.087833.
6. Sievers K, Hurri L, Sievers UM. A comparative study of the effects of gold chloroquine and combined gold-chloroquine therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 1963;1:203-210.
7. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid. A concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565-567.
8. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *NEJM* 1996;334:1287-1291.
9. Babić-Naglić Đ. Kombinirana terapija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 1999;46:7-11.
10. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer assisted management in early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-1449.
11. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:1568-1573.
12. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-3390.
13. Grigor C, Capell H, Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-269.
14. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P. et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815-822.
15. Chen YF, Jobanouta P, Barton P. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid

arthritis in adults and economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):

16. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000;343:1586-1593.

17. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF. et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

18. St.Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-3443.

19. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-1074.

20. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

21. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.

22. Emery P, Breedveld F, Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61001-6.

23. Weisman MH. Progress Toward the cure of rheumatoid arthritis? The BeST study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3326-3332.

24. Smolen JS, Han C, Bala M. et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-1030.

25. Bertele V, Assisi A, Di Muzio V, Renzo D, Garattini S. New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:879-889.

26. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2008;66:77-85.

27. Duftner C, Dejaco C, Larcher H, Schirmer M, Herold M. Biologicals in rheumatology: Austrian experiences from a rheumatic outpatient clinic. *Rheumatol Int* Published online:27 May 2008.

28. HZZO - podatci dobiveni na traženje autora.

29. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.

30. Kievit W, Adang EM, Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumor necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008;DOI:10.1136/ard.2007.083675.

31. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:411-417.

32. Askling J, Baecklund E, Granath F. et al. Anti-TNF therapy in RA and risk of malignant lymphomas relative risks and time-trends in the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis* 2008; DOI:10.1136/ard.2007.085852.

33. FDA briefing document. Update on TNF blocking agents. March, 2003.

34. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EI, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006;295:2275-2285.

35. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-3022.

36. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:138-144.

37. Yazici Y. Some concerns about adverse event reporting in randomized clinical trials. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2008;66:143-145.

38. Redlich K, Schett G, Steiner G. et al. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003;48:3308-33119.

39. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Veržes J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2008; 55:22-25.

40. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sonowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
41. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806.
42. Genovese MC, Schiff M, Luggen M. et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554.
43. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study). A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-997.
44. Pincus T. Should clinical trials in rheumatoid arthritis be more like standard clinical care and vice versa? *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 1)A1-5.
45. Smolen J. Outcome measures in clinical trials: are they for us or for the patient? *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 1)A1-5.
46. Fransen J. Meta-analysis: added value or modern alchemy? *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 1) A1-5.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
 Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
 Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

PRAĆENJE AKTIVNOSTI BOLESTI, PRILAGODBA KONVENCIONALNE TERAPIJE I ISHOD U REUMATOIDNOM ARTRITISU

MONITORING DISEASE ACTIVITY, ADJUSTMENT OF CONVENTIONAL TREATMENT AND PROGNOSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Simeon Grazio

Sažetak

Strategije liječenja bolesnika s reumatoidnim artritismom su se u prošlim desetljećima dramatično promijenile. Liječenje započinje ranije i agresivnije je nego je bilo u prošlosti, postoji više terapijskih mogućnosti, što je sve povećalo složenost liječenja. Ovi su procesi imali utjecaj na ishod i na način vrednovanja bolesnika s reumatoidnim artritismom. Redovito se mora ocjenjivati tijek bolesti i to kako proces (npr. sedimentacija eri-

trocita, broj zahvaćenih zglobova) tako i mjere ishoda (npr. radiološka progresija). Za ocjenu intervencija, a u cilju vjerodostojnog mjerenja aktivnosti bolesti i ishoda, kao i specifičnih kriterija poboljšanja trebale bi se koristiti "sržne varijable". "Čvrsta kontrola" bolesnika s reumatoidnim artritismom omogućuje prilagodbu terapije i postizanje krajnjeg cilja, remisije i što manjeg stupnja onesposobljenosti.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, antireumatici koji mijenjaju tijek bolesti, aktivnost bolesti, ishod, onesposobljenost, čvrsta kontrola

Summary

In the past decade treatment strategies for patients with rheumatoid arthritis have changed dramatically. Patients are being treated earlier and more aggressively than in the past, and far more therapeutic options are available, which has increased the complexity of the management of patients with rheumatoid arthritis. The processes have had an influence on the outcome of patients with RA and on the way they are being evaluated. Disease course should regularly

be evaluated with both process (i.e. erythrocyte sedimentation rate, joint counts) and outcome measures (i.e. radiological progression). For the evaluation of interventions, 'core sets' of valid measures to assess disease activity and outcome and specific criteria for improvement should be used. "Tight control" of patients with rheumatoid arthritis will enable us to adjust the therapy and to achieve the ultimate goals, remission and less disability.

Key words

rheumatoid arthritis, disease modifying anti-rheumatic drugs, disease activity, outcome, disability, tight control

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična upalna reumatska bolest karakterizirana erozivnim poliartritisom, koji se dominantno očituje bolovima i oteklinama zglobova, produženom jutarnjom zaočenošću, a u kasnijoj fazi i deformacijama. Upala u RA sudjeluje u patogenezi svake faze bolesti, a dovodi do destrukcije vezivnog tkiva, hrskavice i kostiju, što rezultira progresivnim strukturnim oštećenjima. Udruženi učinak kroničnog sinovitisa i progresivne destrukcije zglobova dovodi do funk-

cionalne onesposobljenosti (1,2). Prospektivne studije bolesnika s ranim RA govore da 75-90% tih bolesnika ima erozije na rendgenskim slikama na kraju prve dvije godine bolesti (3). Magnetskom rezonancijom i dijagnostičkim ultrazvukom su nađena oštećenja već u roku od nekoliko tjedana od početka simptoma bolesti (4,5). Iako se smatra da je u ranoj fazi bolesti najvažniji čimbenik u onesposobljenosti aktivnost bolesti, a da su u kasnijoj fazi najvažnije strukturne promjene (6), erozije

su i u prve dvije godine bolesti povezane s ograničenjem opsega pokreta, fleksijskim kontrakturama i subluksacijama zglobova (7). Osim toga, sve je više dokaza da je stopa smrtnosti viša u bolesnika s RA koji imaju slabo reguliranu bolest (8).

Stoga je izuzetno značajno liječenje započeti u prvim mjesecima bolesti (9). Naime, kako je aktivnost bolesti u bolesnika s ranim RA manje izražena, manje je upalnih elemenata, pa je i bolest podložnija liječenju što predstavlja tzv. "prozor mogućnost" zaustavljanja ili barem značajnog usporavanja njenog napredovanja. Wolfe i sur. su u longitudinalnom praćenju pokazali da ako je aktivnost bolesti, definirana kao brzina sedimentacije eritrocita (SE), pala za 4 mm/h u prvih 10 godina bolesti, to se održalo u slijedećih 25 godina, uz tek malo kasnije povećanje vrijednosti (10). Bolesnici koji su nedavno liječeni imali su niže vrijednosti SE, što ukazuje na poboljšanu kontrolu aktivnosti bolesti. Kada su stratificirani po kvartilama vrijednosti SE su tijekom vremena zadržale svoju "poziciju", što dodatno govori za to da bi se aktivnost bolesti mogla odrediti u ranom stadiju bolesti.

I u daljnjem tijeku bolesti njenu aktivnost treba što bolje kontrolirati i, shodno tome, prilagoditi liječenje. Van Zeben i sur. su promatrali tijek aktivnosti bolesti (definirano kao broj otečenih zglobova) u prosječnom trajanju od 6 godina, u bolesnika s ranim RA (12). Polovica bolesnika je stalno imala nisku aktivnost bolesti, 17,4% je stalno imala visoku aktivnost bolesti, u 7,6% aktivnost je pala s visoke na nisku a 6,1% s niske na visoku, dok je 18,2% malo fluktuirajući tijekom bolesti. Uporabom longitudinalne regresijske metode, nađeno je da su promjene prosječne razine aktivnosti bolesti kao i fluktuacija u aktivnosti bolesti značajne za progresiju strukturnih radioloških promjena (13). Rezultati sugeriraju da vršci aktivnosti bolesti rezultiraju dodatnim oštećenjima, dok kratkotrajna razdoblja niske aktivnosti, inače fluktuirajućeg tijeka bolesti, nemaju protektivni učinak. To upućuje na značaj češćeg monitoriranja bolesnika s RA, a u cilju postizanja što niže aktivnosti bolesti s rezultirajućim manjim strukturnim oštećenjima, što se poglavito odnosi na identifikaciju onih bolesnika u kojih se razvija brzoprogresivna bolest (7,14,15). Više je potencijalnih prediktora strukturnih promjena koji se temelje na kliničkim simptomima i znakovima bolesti, aktivnosti bolesti i/ili upale ili radiografskih oštećenja (16). Oni uključuju biološke markere kosti, hrskavice i sinovije kao i kliničke indikatore. Nedavno su objavljeni rezultati studije provedene u Europi i Kanadi s ciljem utvrđivanja pristupa reumatologa bolesnicima s brzoprogradirajućim RA u svakodnevnoj praksi. Reumatolozi se često oslanjaju na biomarkere kao što je C-reaktivni protein (CRP) i broj bolnih i otečenih zglobova, dok rjeđe koriste radiografiju (17). Na žalost, malo je kliničkih ili laboratorijskih

pokazatelja na početku bolesti koji će nam konzistentno ukazati na tijek i ishod RA. Frustrirajuće je to da je najbolji prediktor loše prognoze progresija bolesti od jednog do drugog kontrolnog pregleda.

U prošlosti se u liječenju RA koristila tzv. shema piramide, kada se počinjalo s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, a ako bolesnik nije odgovarajuće reagirao potom bi se koristili lijekovi koji usporavaju tijek upalnih reumatskih bolesti. Međutim, ovaj model liječenja je napušten, jer se vidjelo da ranija uporaba lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti ima bolje učinke na progresiju (18,19). Glede strategija liječenja RA danas se koristi više njih, a najuobičajenije su sekvencijska monoterapija, "step-up" pristup (započinjanje s jednim i dodavanje jednog po jednog lijeka), "step-down" pristup (započinjanje s kombinacijom i ispuštanje iz terapije jednog po jednog lijeka) kao i razni hibridni pristupi. Kombinacijska terapija na početku bolesti se u zadnjih 10-tak godina značajno razvila, a upravo s ciljem bolje kontrole bolesti u njenoj početnoj fazi. U te kombinacije često su uključeni i glukokortikoidi koji se mogu smatrati također lijekovima koji usporavaju tijek upalne reumatske bolesti, jer i oni mogu smanjiti progresiju oštećenja zglobova (21,22). Međutim, studije s takvim pristupom nisu konzistentno pokazale dugoročnu dobrobit u odnosu na monoterapijski pristup (22-25). Naime, rezultati su bili bolji samo u vrijeme kad su bili sistemski korišteni i glukokortikoidi, dok su podatci o eventualnoj toksičnosti nedovoljno precizni. Stoga, iako neki zagaravaju terapijsku strategiju temeljenu na kombinaciji lijekova koji usporavaju tijek upalnih reumatskih bolesti, a poglavito u kritičnim ranim stadijima RA (26-28), takva kombinacijska terapija se nikako ne može preporučiti na početku bolesti za sve bolesnika s RA.

Dakle, ishod RA je varijabilan, a varijacije u tijeku bolesti mogu biti posljedica same bolesti ali i liječenja, pa se terapija mora individualno odrediti, dok je nepostojanje dobrog terapijskog odgovora, za sada, najbolji prediktor loše prognoze.

Rezultati nedavnih studija dodatno su ukazali na potrebu postizanja niske aktivnosti bolesti ili remisije (29,30). Taj novi pristup liječenju se naziva "tight-control" ili "čvrsta kontrola". Za sada ne postoji općeprihvaćena definicija čvrste kontrole, a njezini elementi bi bili: 1. Češće posjete bolesnika što omogućuje pravodobnu promjenu terapije. 2. Cilj liječenja je niska aktivnost bolesti ili čak remisija dok nismo zadovoljni samo poboljšanjem. 3. Objektivna ocjena aktivnosti bolesti koliko je to god moguće, a ne samo liječnikov i bolesnikov dojam. 4. Strogo držanje odabranih parametara. 5. Češće posjete bolesnika dok je god bolest aktivna.

Studije koje su pridonijele ovakvoj promjeni stava liječenja bolesnika s RA su FIN-RACo studija, TICORA studija, BeSt studija i CAMERA studija, te CIMESTRA

studija. S izuzetkom TICORA studije trajanje bolesti je bilo kraće od 2 godine, a bolesnici su trebali ispunjava-

ti kriterije Američkog društva za reumatologiju (ACR - American College of Rheumatology).

FIN-RACo studija

Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy (FIN-RACo) studija je multicentrična, randomizirana otvorena studija koja je uključila 195 bolesnika (31).

Cilj studije bio je usporediti učinkovitost kombinirane terapije lijekovima koji modificiraju tijek upalnih reumatskih bolesti (DMARDs - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) u usporedbi sa monoterapijom. Shodno evaluaciji svakoga bolesnika, lijekovi su se mogli mijenjati svaka tri mjeseca, dok se

nije postiglo najmanje 50%-tno poboljšanje u barem 2 od 3 varijable: bol bolnih zglobova, broj otečenih zglobova i SE ili CRP. Nakon dvije godine više je bolesnika na kombiniranoj terapiji dostiglo kriterije remisije ACR-a u odnosu na skupinu bolesnika na monoterapiji (14% prema 3%, $p=0,013$), kao i kriterije remisije Disease Activity Scorea mjereno na 28 zglobova (DAS 28) (51% prema 16%, $p<0,001$) te kriterije dobrog terapijskog odgovora (67% prema 27%, $p<0,001$) (32).

TICORA studija

Tight Control of Rheumatoid Arthritis (TICORA) studija je jednostruko slijepa, randomizirana studija s 111 bolesnika kojom se željelo usporediti režim čvrste kontrole i rutinski režim liječenja u RA (33). Terapijska odluka u skupini sa čvrstom kontrolom se temeljila na vrijednosti DAS-a, indeksa za aktivnost bolesti, čija je vrijednost trebala biti viša od 2,4 da bi se promijenila terapija. To je bila indikacija i da bolesnici iz te skupine bolesnika dobiju intramuskularnu ili intraartikularnu injekciju. Rezultati su pokazali da je prosječni pad vrijednosti DAS-a bio veći u bolesnika koji su bili na čvrstoj

kontroli, u odnosu na skupinu bolesnika na rutinskom režimu liječenja (-3,5 prema -1,9, $p<0,0001$). Isto tako, u usporedbi s rutinskim režimom liječenja, bolesnici u kojih je provedena čvrsta kontrola imali su bolji terapijski odgovor (definirano kao DAS 28 $<2,4$ nakon 2 godine i pad ove vrijednosti u odnosu na početnu od $>1,2$) (82% u odnosu na 44%, $p<0,001$) ili remisiju bolesti (DAS 28 $<1,6$) (65% prema 16%, $p<0,0001$), što do tada nije nađeno u studijama s RA. Razlika je bila vidljiva i u progresiji radiografskih promjena, fizičkoj funkciji i kvaliteti života, a bez dodatnih financijskih troškova.

BeSt studija

Behandel Strategieën (BeSt) studija je multicentrična, randomizirana, otvorena studija sa sudjelovanjem 508 bolesnika, a čiji je glavni cilj bio usporediti različite terapijske strategije: sekvencijsku monoterapiju, "step-up" kombiniranu terapiju i kombiniranu terapiju s ili visokom dozom prednizolona ili primjenom infliksimaba (34).

Terapija je bila promijenjena u razdoblju od 6 mjeseci, a granična vrijednost DAS 44 za promjenu je bila vrijednost 2,4. Nakon jedne godine praćenja bolesnici koji su bili na kombiniranoj terapiji (bilo s prednizolonom ili s infliksimabom) su ranije postigli

funkcionalno poboljšanje (HAQ) i imali manje radiografskih oštećenja u odnosu na bolesnike koji su bili na sekvencijskoj monoterapiji ili u kojih je primijenjena "step-up" kombinirana terapija. Nakon 2 godine odnosi rezultata su održani glede funkcije i radiografskih oštećenja, iako nije bilo statistički značajne razlike među skupine glede postotka bolesnika u remisiji (46%, 38%, 41%, 42%; $p=0,7$) (35). Čini se da je čvrsta kontrola s čestom objektivnom prilagodbom terapije ključna za postizanje značajnog kliničkog poboljšanja i usporenja progresije oštećenja zglobova npose u bolesnika s ranim aktivnim RA.

CAMERA studija

Computer Assisted Management for Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA) studija je randomizirana, prospektivna, multicentrična studija sa 299 bolesnika, čiji cilj je bio usporediti intenzivni s konvencionalnim liječenjem, s tim da je to jedina studija koja je uspoređivala jednako liječenje u režimu stroge kontrole i konvencionalnog pristupa liječenju (36). U skupini režima stroge kontrole odluka o liječenju je donošena češće (jedan put mjesečno) i uz uporabu kompjuterskog programa u evaluaciji svakog pojedinog bolesnika. Kompjuterski model odluke temeljen je na broju bolnih zglo-

bova, broju otečenih zglobova, sedimentaciji eritrocita i ocjeni općega zdravlja mjereno na vizualno-analognj skali (VAS). Remisija je definirana kao nepostojanje otečenih zglobova i dvije od tri slijedeće varijable: broj bolnih zglobova ≤ 3 , sedimentacija eritrocita ≤ 20 mm/h i vrijednost općega zdravlja na VAS-u ≤ 20 mm. Nakon 2 godine 50% bolesnika u skupini koja je strogo kontrolirana je bilo u remisiji najmanje 6 mjeseci tijekom studija, a njih 37% u skupini na konvencionalnom režimu ($p=0,029$). Ovi rezultati govore da bolesnici koji su striktno praćeni imaju veću šansu da budu u remisiji

ji u odnosu na one koji se prate uobičajenim načinom. Studija je, također, pokazala korisnost primjene kom-

pjuterskog modela terapijskih odluka u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

CIMESTRA studija

Cyclosporine, Methotrexate, Steroid in RA (CIMESTRA) je s placebom kontrolirana multicentrična studija u kojoj je 160 bolesnika s recentno dijagnosticiranih RA (unatrag 6 mjeseci), uz primjenu intraartikularnog glukokortikoida (betametazon) u sve otečene zglobove, bilo randomizirano na "step-up" liječenje s ili metotreksatom plus placebo, ciklosporinom plus placebo ili kombinaciju metotreksata i ciklosporina kroz 76 tjedana (37). Hidroksiklorokin (200 mg dnevno) je dodan u 68. tjednu. Bolesnicima koji su randomizirani na ciklosporin lijek je postupno isključen od 76. do 104. tjedna. Rezultati su pokazali da se kontinuiranom primjenom metotreksata, uz intra-artikularni glukokortikoid, može postići izvrstan klinički odgovor i kontrola bolesti nakon 2 godine. ACR 20%, 50% ili 70% poboljšanje (ACR20, ACR50 i ACR70) postignuto je u 88%, 79% i 59% bolesnika na kombinacijskoj terapiji. Stope su bile 72%, 62% i 54% za bolesnike u svakoj od monoterapijskih skupina. Progresija radiografskih erozivnih promjena je bila minimalna. Dodavanje ciklosporina u prvih 76 tjedana je rezultiralo značajno boljim ACR20 i ACR 50 odgovorom, iako nije imalo nikakav učinak na stopu remisije i ishod radiografije.

Iako navedeni rezultati ukazuju na to da je stroga kontrola bolja nego uobičajena skrbi i njime se postiže veći postotak remisija, usporedbe među ovim studija nije moguća zbog različitih definicija remisije.

Da bi se dobila dobra slika tijeka bolesti svakog bolesnika ponaosob potrebno je provoditi česte kontrole i to na standardizirani način i u više elemenata (38,39). Osim varijabli koje se odnose na aktivnost bolesti u trenutku pregleda bolesnika moraju se ocijeniti i mjere ishoda, odnosno aspekti bolesti ili posljedice koje nastaju tijekom RA (40). Instrumenti koji se pri tome koriste bi trebali mjeriti ono što se pretpostavlja da mjere, trebali bi biti reproducibilni i pogodni glede vremena, troškova i osoblja. Za ocjenu liječenja u evaluaciju se mora uklopiti i sastavnica vremena. Ocjena aktivnost bolesti bi se trebala učiniti svaka 3 mjeseca, jer se u dužim periodima primijetila pristranost prema ocjeni teže bolesti. Kako mjere ishoda pokazuju značajno manju fluktuaciju ocjene se mogu raditi u dužim razdobljima (npr. 6-12 mjeseci). Elementi koji bi se trebali mjeriti su oštećenje zglobova, fizička onesposobljenost, psihosocijalne posljedice, kao i izvanzglobne manifestacije bolesti, veći (kronični) komorbiditet, te poglavito nuspojave liječenja, gdje je temeljni pokazatelj vrijednosti lijeka odnos učinkovitosti i toksičnosti.

Europska liga protiv reumatizma (EULAR) je odredila sržne varijable koje bi trebalo prikupljati u kli-

ničkim studijama (41,42). Osim 5 procesnih varijabli (broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, stupanj boli na VAS, bolesnikova globalna procjena na VAS i SE), tu su i dvije varijable ishoda (funkcionalna sposobnost i radiografska ocjena šaka i stopala). Pincus je predložio SPERA ("Standard Protocol to Evaluate Rheumatoid Arthritis") protokol za evaluaciju bolesnika s RA u kliničkim studijama. Ima svega tri stranice, a odnosi se na podatke o kliničkim obilježjima RA (klasifikacijski kriteriji, komorbiditet, ekstraartikularne manifestacije, kirurški zahvati, laboratorijski testovi, obiteljska anamneza, radni status), lijekovima i zglobnom statusu (42 zgloba) (42). U cilju stvaranja sveobuhvatne baze podataka mogu dodatno skupljati podatci za još dva područja, RTG promjene (skoriranje po Larsenu, Sharpu) i funkcijski upitnik (MDHAQ - Multidimensional Health Assessment Questionnaire) (43).

Indeksima aktivnosti bolesti kombinira se više mjera aktivnosti. Najpoznatiji složeni indeks aktivnosti bolesti je statistički izvedeni Disease Activity Score (DAS), koji kombinira bolne zglobove, otečene zglobove, SE i opće zdravstveno stanje, a validiran je u nekoliko studija (44,45). DAS indeks je modificiran za izračun s manjim brojem zglobova, a najčešće s 28 zglobova (DAS 28), gdje $\leq 3,2$ predstavlja nisku aktivnost bolesti, vrijednosti između $>3,2$ do $\leq 5,1$ je umjerena, a $>5,1$ je visoka aktivnost bolesti. Broj bolnih zglobova u vrijednosti DAS 28 više sudjeluje nego broj otečenih zglobova koji je, pak, specifičnije obilježje RA. Stoga DAS vrijednost može biti precijenjena kao pokazatelj aktivnosti bolesti u bolesnika s visokom vrijednosti broja bolnih zglobova i vrijednosti općeg zdravstvenog stanja na VAS-u (46). Drugi problem ocjene aktivnosti bolesti u individualnog bolesnika s RA je da DAS 28 ne uključuje zglobove stopala koji su često zahvaćeni u RA, što može dovesti do podcijenjenosti aktivnosti bolesti.

Recentniji i jednostavniji je Simplified Disease Activity Index (SDAI) koji je zbroj 28 bolnih zglobova, 28 otečenih zglobova, bolesnikova i liječnikova ocjena aktivnosti bolesti (VAS of 0-10 cm) i CRP (mg/dl) (47). Još jednostavnija je njegova modifikacija Clinical Disease Activity Index (CDAI), bez mjera reaktanata akutne faze (48). Granične vrijednosti za nisku, umjerenu i visoku aktivnost bolesti su ≤ 11 , >11 a ≤ 26 i >26 za SDAI i ≤ 10 , >10 a ≤ 22 i >22 za CDAI. Iako su jednostavniji nego DAS, prednost DAS i DAS28 je da se osim u kliničkim studijama, koristi i u kliničkoj praksi.

Kod praćenja bolesnika s RA značajno je koliko smo postigli poboljšanje primijenjenom terapijom. Kri-

Tablica. Smjernice za liječenje bolesnika s RA (61)
Table. Guidelines for treating patients with RA (61)

Na svakoj viziti evaluirati subjektivne i objektivne parametre aktivnosti bolesti
<p>Stupanj boli u zglobovima (VAS)</p> <p>Trajanje jutarnje zakočenosti</p> <p>Trajanje umora</p> <p>Prisustvo aktivno upaljenih zglobova (broj bolnih i otečenih zglobova)</p> <p>Ograničenje funkcije</p>
Periodička evaluacija aktivnosti bolesti ili progresije bolesti
<p>Pokazatelji progresije bolesti na fizikalnom pregledu (gubitak pokreta, nestabilnost, loša usmjerenost i/ili deformacija)</p> <p>Sedimentacija eritrocita ili CR aktivni protein</p> <p>Progresija radioloških oštećenja zahvaćenih zglobova</p>
Drugi parametri za ocjenu terapijskog odgovora (ishodi)
<p>Liječnikova ocjena aktivnosti bolesti</p> <p>Bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti</p> <p>Funkcionalni status ili kvaliteta života ocjenjena primjenom standardiziranog upitnika</p>

teriji poboljšanja temeljeni na promjenama aktivnosti bolesti koji se najčešće koriste su oni Američkog reumatološkog društva (ACR - American College of Rheumatology) i kriteriji Europske lige protiv reumatizma (EULAR - European League Against Rheumatism) (49,50). Prednost EULAR-ovih kriterija je da, uz promjenu aktivnosti, u obzir uzimaju i sadašnju aktivnost bolesti. Remisija bolesti nije opće prihvaćena. Granična vrijednost je za DAS 44 <1,6, a za DAS 28 <2,6, dok se Američki kriteriji temelje na 6 kriterija (mora biti ispunjeno najmanje 5), pretežito na diskriminaciji ocjene samih reumatologa i to u trajanju od 2 mjeseca, jer je to bilo vrijeme koje je dostigla većina bolesnika tijekom osmišljavanja kriterija (51). Alternativni pristup bi bio definiranje remisije kao aktivnosti bolesti (npr. DAS) uz dodatak vremena u kojem je bolesnik u tom stanju. Međutim i bolesnici koji su u remisiji mogu još uvijek doživjeti progresiju radioloških oštećenja zglobova (52,53). Između visoke aktivnosti i remisije je stanje minimalne aktivnosti bolesti, a OMERACT skupina je 2004. dala dvije jednakopravne definicije: DAS28 $\leq 2,85$ ili ispunjenje najmanje 5 od 7 kriterija: bol (VAS) ≤ 2 , broj otečenih zglobova ≤ 1 (28), broj bolnih zglobova (28) ≤ 1 , HAQ $\leq 0,5$, liječnikova globalna ocjena bolesti (VAS) $\leq 1,5$, bolesnikova globalna ocjena bolesti (VAS) ≤ 2 i SE ≤ 20 mm/h (54).

Nedavno su Furst i sur. su na temelju kombinirane metode medicine temeljene na dokazima i kliničkog iskustva stručnjaka (RAND/UCLA Appropriateness Method) identificirali pet čimbenika, koji se mogu koristiti u kliničkom radu, a koji su značajni u odluci o eventualnoj promjeni terapije: broj zglobova (bolnihi/ili otečenih), RTG nalaz, reaktante akutne faze (CRP/SE) HAQ ili ekvivalentni upitnik i bolesnikova globalna ocjena (55). Među njima se najznačajnijim pokazao broj zglobova (bolnih i/ili otečenih).

U evaluaciji bolesnika s RA nikako se ne smije zaboraviti onesposobljenost kao jedna od najvažnijih krajnjih posljedica bolesti, a koja je rezultat kako procesa, odnosno aktivnosti bolesti tako i ishoda. Iako se na skupoj razini nakon postavljanja dijagnoze aktivnost bolesti, općenito, smanjuje, trajanjem bolesti oštećenje zglobova se pojačava, a tijekom vremena onesposobljenost polako progredira, iako na individualnoj razini postoje značajne varijacije. Za mjerenje funkcionalnog statusa se koriste generički (npr. Short-Form - SF-36) i/ili bolest-specifični instrumenti (npr. AIMS, HAQ) (56-60). Ti instrumenti dijelom daju uvid i u kvalitetu života.

U liječenju bolesnika s RA potrebno se voditi strategijom održavanja općeg zdravlja u čemu odgovornost imaju svi profesionalci u tom procesu, međusobno koordinirani: reumatolog, fizijatar, liječnik obiteljske medicine, fizioterapeut, medicinska sestra, a po potrebi i drugi profili (61). Uz edukaciju bolesnika, primjenu DMARDs-a i drugih lijekova, intervencije rehabilitacije, održavanje općeg zdravlja i ocjenu programa liječenja jedna od temeljnih sastavnica zdravstvene skrbi bolesnika s RA je sistematska i redovita evaluacija aktivnosti bolesti (tablica).

Ipak, ne postoji konsenzus koliko često trebamo vršiti evaluaciju bolesnika s RA. Tako je Američko reumatološko društvo u svojim najnovijim smjernicama za primjenu ne-bioloških i bioloških antireumatika koji mijenjaju tijek bolesti u RA naglasilo značaj redovitih vizita, a u cilju ocjene aktivnost bolesti, težine bolesti i eventualne potrebe za promjenom terapije, ali se nije odredilo prema učestalosti tih vizita (62). Razlog tome su nepostojanje kvalitetnih dokaza koje bi podržale takve preporuke, dok su navedene samo preporuke za kontrolom nekih laboratorijskih parametara u svezi s monitoriranjem nuspojava lijekova, iako se i one većinom temelje na empiriji i konsenzusu stručnjaka.

Zaključak

Češće monitoriranje temeljeno na objektivnim parametrima aktivnosti bolesti, primjenom validiranih mjera ishoda, te brza i agresivna promjena protokola liječenja može značajno poboljšati ishod bolesnika s RA u odnosu na one koji imaju rutinsku skrb (63,64). To je vidljivo i u većem poboljšanju fizičke funkcije i kvalitete života (33), te usporenju progresije radiografskih promjena (65,34, 35,66). Sve bi se to trebalo prenijeti i na vjerojatnu redukciju troškova (33). Terapijska se intervencija pr-

venstveno odnosi na medikamentoznu terapiju (sistemsku i lokalnu), ali provođenje i drugih mjera u sklopu sveobuhvatnog liječenja. Mogući nedostatak čvrste kontrole mogao bi biti sama učestalost ocjene, iako bi posjete u bolesnika s ranim RA bile češće, u odnosu na bolesnike u kasnijoj fazi bolesti. Čvrsta kontrola predstavlja obećavajuću novu paradigmu u liječenju RA. Treba ju primjenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi, čime je moguće postići nisku aktivnost, pa i remisiju bolesti.

Literatura

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
2. Pollard L, Chay EF, Csott DL. The consequence of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S43-52.
3. Emery P. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheum* 1994;33:765-8.
4. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P i sur. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706-11.
5. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG i sur. The value of sonography in the detection of bone erosion in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-70.
6. Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:881-6.
7. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
8. Symmons D, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-7.
9. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:849-63.
10. Wolfe F, Pincus T. The level of inflammation in rheumatoid arthritis is determined early and remains stable over the longterm course. *J Rheumatol* 2001;28:1817-24.
11. Moreland LW, Russel AS, Paulus HE. Management of rheumatoid arthritis: the historical context. *J Rheumatol* 2001;28:1431-52.
12. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH i sur. The severity of rheumatoid arthritis: a 6-year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J Rheumatol* 1994;21:1620-5.
13. Welsing PM, Fransen J, Van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2616-24.
14. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM i sur. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
15. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early onset arthritis: results from a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998;37:1084-8.
16. Garnero P, Geusens P, Landewe R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S54-8.
17. McInnes IB. Attitudes of rheumatologists to rapidly progressing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46(4 Suppl 1):205.
18. Smolen JS, Althaus D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:163-77.
19. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW i sur. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(8):699-707.
20. Bijlsma JW, Hoes JN, Van Everdingen AA, Verstappen SM, Jacobs JW. Are glucocorticoids DMARDs? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:268-74.
21. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006356.
22. Dougados M, Combe B, Cantagrel A i sur. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.

23. Haagsma CJ, Van Riel PLCM, De Jong AJL, Van De Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
24. Mottenen T, Hannonen P, Repo Leirisalo-M i sur. Comparison of combination therapy with single drug-therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1568-73.
25. Proudman S, Conaghan P, Richardson C i sur. Treatment of poor prognosis early rheumatoid arthritis: a randomised study of methotrexate, cyclosporin A and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000;43:1809-19.
26. Capell HA, Madhok R, Porter DR i sur. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.
27. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC i sur. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
28. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid: a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565-7.
29. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1294-8.
30. Svensson B, Schaufelberger C, Telemann A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. BARFOT study group. Better Anti-rheumatic Pharmacotherapy. *Rheumatology* (Oxford) 2000;39:1031-6.
31. Mottonene T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M i sur. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568-73.
32. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P i sur. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:316-21.
33. Grigor C, Capell H, Stirling A i sur. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
34. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF i sur. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
35. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-415.
36. Verstappen SM, Jacobs JW, Van D i sur. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
37. Hetland M L, Stengaard-Pedersen K, Junker P i sur. u ime CIMESTR A studijske skupine. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTR A study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815-822.
38. Van Riel PLCM, Schumacher HR. How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:67-76.
39. Van Gestel AM, Stucki G. Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;4:629-44.
40. Fries JF. The hierarchy of outcome assessment. *J Rheumatol* 1993;20:546-7.
41. Van Riel PLCM. Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials. *Br J Rheumatol* 1992;31:793-4.
42. Van Riel PLCM, Van De Putte LBA. Clinical assessment and clinical trials in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:132-9.
43. Pincus T. A 3-page standard protocol to evaluate rheumatoid arthritis (SPERA): efficient capture of essential data for clinical trials and observational studies. *Clin Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S114-9.
44. Prevoo MLL, Van 't Hof MA, Kuper HH i sur. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
45. Fuchs HA. The use of the disease activity score in the analysis of clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1863-6.
46. van der Heijde DM, Jacobs JW. The original "DAS" and the "DAS28" are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo i sur. *Arthritis Rheum* 1998;41:942-5.
47. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH i sur. *Rheumatology* (Oxford) 2003;42:244-57.
48. Aletaha D, Nell VP, Stamm T i sur. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:796-806.

49. Felson DT, Anderson JJ, Boers M i sur. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
50. Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van 't Hof MA i sur. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
51. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
52. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatoid* 2006;24:S014-21.
53. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezeemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36-42.
54. Wells GA, Boers M, Shea B i sur. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
55. Furst DE, Halbert RJ, Bingham CO III i sur. Evaluating the adequacy of disease control in patients with rheumatoid arthritis: A RAND Appropriateness panel. *Rheumatology* 2008;47:194-9.
56. Meenan RF, Anderson JJ, Kazis LE i sur. Outcome assessment in clinical trials: evidence for the sensitivity of a health status measure. *Arthritis Rheum* 1984;27:1344-12.
57. Anderson JJ, Firschein HE, Meenan RF. Sensitivity of a health status measure to short-term clinical changes in arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:844-50.
58. Potts MK, Brandt KD. Evidence of the validity of the Arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum* 1987;30:93-6.
59. Kvien TK, Kaasa S, Smedstad LM. Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. II. A comparison of the SF-36 with disease-specific measures. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1077-86.
60. Hagen KB, Smedstad LM, Uhlig T, Kvien TK. The responsiveness of health status measures in patients with rheumatoid arthritis: comparison of disease-specific and generic instruments. *J Rheumatol* 1999;26:1474-80.
61. American College of Rheumatology (ACR). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
62. Saag KG, Teng GG, Patkar NM i sur. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
63. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006;332:152-5.
64. Zeidler H, Hulsemann JL. How should best strategy and tight control be translated into clinical practice? Comment on the article by Goekoop-Ruiterman i sur. *Arthritis Rheum* 2006;54:2338-9.
65. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA, Group FS. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S077-82.
66. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF i sur. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-15.

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

KARDIOVASKULARNI POREMEĆAJI U REUMATOIDNOM ARTRITISU CARDIOVASCULAR DISORDERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles

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

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) je udružen s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici, uključujući muški spol, nasljeđe, dob, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, pušenje, nisu dostatni za objašnjenje učestalosti kardiovaskularnih bolesti u RA. Patogeneza ubrzane ateroskleroze u RA nije jasna. Prevladava mišljenje da u nastanku i razvoju ateroskleroze

primarnu ulogu ima upala. Endotelna disfunkcija najranije je očitovanje ateroskleroze. Hipertenzija je značajan rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a prevalencija hipertenzije veća je u RA bolesnika nego u općoj populaciji. Usprkos visokoj prevalenciji hipertenzije i važnosti njenih komplikacije, kontrola hipertenzije daleko je od adekvatnog kako u općoj populaciji tako i u RA bolesnika.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, kardiovaskularni poremećaji, upala, ateroskleroza, dijastolička disfunkcija, endotelna funkcija, hipertenzija

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with an increased risk of cardiovascular disease. Traditional cardiovascular risk factors (including male sex, family history for cardiovascular disease, age, dyslipidaemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking and obesity) do not adequately account for the extent of cardiovascular disease in RA. The pathogenesis of accelerated atherosclerosis in RA is not clear. Increasing evidence suggests a key role of inflammation in

the onset and progression of atherosclerosis. Endothelial dysfunction represents the earliest manifestation of atherosclerosis. Hypertension prevalence in patients with RA is higher than that in the general population. It is attributable risk to the development of future cardiovascular events. Despite its serious complications, control of hypertension is far from adequate in the general population and even more so in rheumatoid arthritis patients.

Key words

rheumatoid arthritis, cardiovascular disorders, inflammation, atherosclerosis, diastolic dysfunction, endothelial dysfunction, hypertension

Kardiovaskularni poremećaji izrazito su česti u reumatoidnom artritisu (RA) (1,2). Tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici, uključujući muški spol, nasljeđe, dob, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, pušenje, nisu dostatni za objašnjenje učestalosti kardiovaskularnih bolesti u RA (3-5). U RA bolesnika ubrzan je nastanak ateroskleroze.

Nastanak ateroskleroze, koja se često razvija subklinički tijekom duljeg vremenskog razdoblja, povezan je s brojnim čimbenicima rizika koji uključuju genetske

čimbenike i životne navike. Proces ateroskleroze započinje aktivacijom endotelnih stanica. Među brojne čimbenike koji mogu aktivirati endotelne stanice i tako pokrenuti proces ateroskleroze pripadaju, u prvom redu, LDL-hiperlipoproteinemija, arterijska hipertenzija i uznapredovali proizvodi glikacije uzrokovani hiperglikemijom u šećernoj bolesti. Patogeneza ubrzane ateroskleroze u RA je nejasna. Prevladava mišljenje da u razvoju ateroskleroze primarnu ulogu ima upala. Vjerojatno se radi o subkliničkom vaskulitisu posljedično aktivaciji/oštećenju endotela

brojnim čimbenicima, koji su u složenoj međuovisnosti, stvarajući pozitivnu povratnu spregu koja uzrokuje samo-povećanje oštećenja endotela. To su prvenstveno različiti citokini kao TNF α , IL-1, IL-6 i drugi, CRP i slobodni radikali kisika (6). Citokini oslobođeni primarnim upalnim procesom sinovije sustavnim djelovanjem neposredno aktiviraju/oštećuju endotelne stanice i pokreću proces aterogeneze u kojem se iz aktiviranih endotelnih stanica i makrofaga oslobađaju dodatne količine citokina i upalnih medijatora. IL-6 u jetri pobuđuje sintezu bjelančevina akutne faze uključujući i CRP (7). CRP aktivira/oštećuje endotelne stanice s brojnim učincima koje posreduje aktivirani NF-kB sustav. Primjerice, potiskuje stvaranje NO, inducira sintezu proupalnih citokina (TNF α , IL-1, IL-6 i drugih), endotelina 1, adhezijskih molekula, tkivnog čimbenika koagulacije, inhibitora plazminogen aktivatora 1 te inhibira preživljenje i diferencijaciju endotelnih progenitornih stanica koštane srži. Rezultat je stvaranje aterosklerotskih plakova u kojima oštećene endotelne stanice i same stvaraju CRP. I u općoj populaciji, CRP je nezavisni, nepovoljni prediktivni čimbenik za razvoj ateroskleroze i njenih komplikacija (7).

Slobodni radikali kisika nastaju u upali i posreduju pri aktivaciji/oštećenju endotela. Stvaranjem oksidacijskih proizvoda, prvenstveno oksid-LDL ali i drugih patobiokemijskih reaktanata, bitno doprinose oštećenju endotela i aterogenezi. S obzirom, da su u bolesnika s RA ustanovljeni pokazatelji oksidativnog stresa, pretpostavlja se da oksidativni stres sudjeluje u patogenezi tkivnih oštećenja u RA (6,8).

Insulinska rezistencija koja se javlja u RA (9), vjerojatno kao posljedica povećane razine citokina (TNF α , IL-2) i CRP, može sudjelovati u nastanku dislipidemije, endotelne disfunkcije i možebitnog prikrivenog metaboličkog sindroma.

Početno oštećenje endotela u RA uzrokuje endotelnu disfunkciju, koja se očituje smanjenim ili paradoksnim odgovorom na vazodilatacijske podražaje (10). Endotelna disfunkcija može se utvrditi UZV određanjem vazodilatacije posredovane protokom krvi - flow mediated vasodilatation (FMV). Alternativna metoda za određivanje endotelne funkcije uključuje mjerenje biomarkera endotelne aktivacije i disfunkcije - adhezijskih molekule: VCAM-1, ICAM-1 i ELAM-1. Smatra se da ovi upalni medijatori imaju važniju ulogu od tradicionalnih rizičnih čimbenika u kardiovaskularnim bolestima u RA (11). Visoka razina adhezijskih molekula u cirkulaciji ne upućuje samo na upalu sinovije već i na izloženost endotela visokim koncentracijama citokina u cirkulaciji.

Endotelna disfunkcija opisana je u bolesnika s RA i visokom upalnom aktivnošću, u kojih je došlo do poboljšanja endotelne funkcije nakon uspješnog liječenja temeljnim ili biološkim lijekovima. I u mladih bolesnika od RA s niskom aktivnošću bolesti ustanovljena

je endotelna disfunkcija povezana sa smanjenjem broja endotelnih progenitorskih stanica i s njihovom oštećenom funkcijom. Istraživanja, obavljena na malim skupinama bolesnika kao presječne studije, su pokazala da je u RA endotelna disfunkcija povezana i s povećanim brojem CD4⁺CD28⁺ - T limfocita i izražena u nosioca HLA-DRB1 alela, posebice HLA-DRB1*0404.

Po analogiji s aterosklerozom pretpostavlja se da su i u RA navedeni čimbenici (citokini, CRP, slobodni radikali kisika, insulinska rezistencija i endotelna disfunkcija) nepovoljni prediktivni pokazatelji kardiovaskularnog morbiditeta. Stoga, smirivanje /potiskivanje/ sistemske upale koja pospješuje razvoj ateroskleroze može voditi poboljšanju kardiovaskularne prognoze u upalnim poremećajima. Tako, smirivanje upalnog procesa u RA primjenom bioloških lijekova (prvenstveno, anti-TNF α lijekova) i/ili učinkovitih temeljnih lijekova, čini se da je povezana s usporednim smanjenjem rizika kardiovaskularnih oštećenja. Naime, poznato je da je RA udružen s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom zbog povećane prevalencije komorbiditeta, primjerice infarkta miokarda, moždanog udara i srčane dekompenzacije. Tako je relativni rizik (RR) za infarkt miokarda u žena s RA u usporedbi s onima bez RA oko 2,0 (1).

Hipertenzija je kvantitativno najvažniji rizični čimbenik za kardiovaskularnu bolest, češći od pušenja, dislipidemije ili šećerne bolesti (12). Poznato je da hipertenzija povećava rizik od koronarne i cerebrovaskularne bolesti u općoj populaciji. Rizik kardiovaskularne bolesti u općoj populaciji povećava se usporedo s povišenjem sistoličkog ili dijastoličkog krvnog tlaka, oko dvostruko za svakih 20/10 mmHg povišenja krvnog tlaka koji se javlja unutar raspona od 115-185/75-115 mm Hg (13). U RA kronična, sistemska upala može voditi k povećanju krutosti stijenke krvnih žila (arterija), jednog od fizikalnih uzroka povišenog sistoličkog tlaka, što pruža potencijalnu vezu između upale i hipertenzije u ovoj bolesti. Dakle, smatra se da sistemska upala u RA vodi k oštećenju mikrocirkulacijske reaktivnosti, endotelnoj disfunkciji, povećanoj krutosti arterijskih stijenki i tako povećanju krvnog tlaka tj. hipertenziji.

Lijekovi koji se često primjenjuju u bolesnika od RA kao što su NSAR, koksibi, glukokortikoidi i neki temeljni lijekovi kao, primjerice leflunomid i ciklosporin, mogu također uzrokovati manja ili veća povišenja krvnog tlaka. Panopulas i suradnici (14) utvrdili su visoku prevalenciju arterijske hipertenzije u RA bolesnika.

U istraživanje je bilo uključeno 400 RA bolesnika (redom kojim su dolazili u ambulantu) prosječne starosti od 62 godine. Prevalencija hipertenzije bila je viša od 70%; što je više nego najviša prevalencija hipertenzije u Engleskoj utvrđena u osoba starijih od 75 godina u 2003 National Health Survey for England. Nadalje, istraživači su utvrdili da značajan udio hipertenzivnih RA bole-

snika u ovoj kohorti (35% muškaraca i 41% žena) nije bio dijagnosticiran i zbog toga niti liječen. Autori ističu da je to razočaravajući podatak jer su RA bolesnici redoviti posjetitelji reumatoloških ambulana i vrlo često onih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Usprkos visokoj prevalenciji hipertenzije i važnosti njenih komplikacije, kontrola hipertenzije tj. liječenje daleko je od adekvatnog kako u općoj populaciji tako i u RA bolesnika. Optimalna antihipertenzivna terapija, udružena je sa smanjenjem pojave moždanog udara (40%), infarkta miokarda (20%) i srčanog zatajivanja (>50%) u općoj populaciji što upućuje na važnost postizanja i održavanja optimalnih vrijednosti krvnog tlaka u svakoj populaciji, uključujući i RA bolesnike. Stoga je izrazito važno tražiti hipertenziju u RA bolesnika i adekvatno ju liječiti. Panopulus i suradnici u svom istraživanju identificirali su čimbenike koji mogu biti udruženi s hipertenzijom u RA, a to su prijašnja navika pušenja, inzulinska rezistencija kao i dislipidemija.

Novije studije ukazuju i na oštećenja dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika od RA (15-20). Poznata je visoka prevalencija dijastoličke disfunkcije u hipertenzivnih starijih bolesnika (21). U nekih bolesnika s dijastoličkom disfunkcijom također napreduje oštećenje sistoličke funkcije i može biti uzrokom smrti. Nedavne epidemiološke studije, pak, ukazuju da prognoza bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem koji imaju urednu sistoličku funkciju nije uvijek bolja od bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem s oštećenom sistoličkom funkcijom. Poznato je da su hipertrofija miocita i fibroza miokarda važni adaptivni mehanizmi u odgovoru na povećani tlak punjenja u lijevom ventriklu (21). Saznanje da je u osnovi povećane kardiovaskularne smrtnosti reumatskih bolesnika srčano zatajenje uslijed dijastoličke disfunkcije (najčešće asimptomatske), potaklo je češće ehokardiografsko praćenje ovih bolesnika.

Za procjenu srčanih zbivanja u RA najčešće se koristi transtorakalna ehokardiografija, a pomoću doplera mitralnog utoka mjere se parametri dijastoličke funkcije.

Dijastolička funkcija lijeve klijetke procjenjuje se mjerenjima pulsnog doplera; određuje se vršna brzina E i A vala, E/A omjer, vrijeme deceleracije na mitralnom ušću (MVDT), brzina izovolumne relaksacije (IVRT) i srčanog indeksa (MPI).

Prva izvješća o ehokardiografskim poremećajima punjenja lijeve klijetke u RA bolesnika dali su Corrao i suradnici (15). Montecuccio i suradnici (16) su u 54 bolesnika utvrdili značajnu redukciju parametara dijastoličke funkcije lijeve klijetke. Vršna brzina produženja

promjera lijeve klijetke (M-mode) i E/A omjer bitno su se razlikovali od kontrolne skupine i bili su povezani s trajanjem bolesti (16). Slične rezultate dobili su i Di Franco i suradnici te Udayakumara i suradnici, u 32 odnosno 45 RA bolesnika (17,18). U višegodišnjih bolesnika od RA Alpaslan i suradnici (32 bolesnika) su uočili značajnu redukciju dijastoličke funkcije lijeve klijetke prema kontrolnoj skupini. Zanimljivo je da isti parametri praćeni na desnoj klijetci (E/A omjer, IVRT, MPI) nisu pokazali statistički značajnu razliku naspram kontrolne skupine (19). Nasuprot tomu, u 40 bolesnika s aktivnim RA, Levengdolu i suradnici su utvrdili značajnu redukciju parametara dijastoličke funkcije lijeve i desne klijetke, ali nisu utvrdili značajnu poveznost istih parametara sa parametrima aktivnosti reumatske bolesti (20).

Još diskretnije smetnje u dijastoličkoj funkciji lijeve i desne srčane klijetke otkrivaju se primjenom tissue-dopler tehnike (TDI) što nije dostupno klasičnoj ehokardiografiji (22). Nedavno istraživanje, Wislowska i suradnika, dijastoličke disfunkcije u 30 RA bolesnika konvencionalnom ehokardiografijom i TDI, utvrdilo je značajno veći indeks mase lijeve klijetke uz povećanu debljina interventrikulskog septuma i značajno reducirane parametre dijastoličke funkcije (IVRT i MVDT) u odnosu na kontrolnu skupinu. Utvrđena je i značajno niža istisna frakcija i veća učestalost valvularne bolesti u RA bolesnika bez povezanosti s reumatoidnim faktorom (23).

Kako povećan kardiovaskularni mortalitet u RA (1,3) ne možemo objasniti samo uobičajenim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, za sada prevladava mišljenje da je trajna sistemska upala glavni čimbenik ubrzane ateroskleroze i posljedičnog kardiovaskularnog morbiditeta (4,5). Rizik kardiovaskularne smrtnosti povezuje se sa stupnjem aktivnosti reumatske bolesti, opsegom zglobnih oštećenja te vanzglobnih zbivanja (24,25). Pozitivni serološki pokazatelji poput RF i ANA češći su u bolesnika u kojih su zahvaćeni i unutrašnji organi (25,26). Protutijela na cikličke citrulirane peptide (anti-CCP) su novi serološki marker, visoko specifičan za RA, a smatra se da je bolji predskazatelj bolesti zglobova. Gerli i suradnici su u 75 RA bolesnika dokazali značajno veće vrijednosti debljine intime-medije karotidnih arterija u odnosu na kontrolnu skupinu. Po prvi put su uočili povezanost anti-CCP protutijela sa incijacijom ateroskleroze u reumatskoj bolesti (27).

U zaključku, treba naglasiti izuzetnu važnost liječenja RA bolesnika sa ciljem postizanja remisije bilo primjenom temeljnih i/ili bioloških lijekova. Potrebno je tražiti i adekvatno liječiti hipertenziju u RA bolesnika kao i provoditi program edukacije RA bolesnika s obzirom na kardiovaskularno zdravlje i bolesti.

Literatura

1. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women dia-

gnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.

2. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
3. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
4. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
5. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1403-05.
6. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
7. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004;117:499-507.
8. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-6.
9. Oncul O, Top C, Ozkan S, Cavuslu S, Danaci M. Serum interleukin 2 levels in patients with rheumatoid arthritis and correlation with insulin sensitivity. *J Int Med Res* 2002;30:386-90.
10. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;33:168-75.
11. Malik I, Danesh J, Whincup B I SUR. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:971-6.
12. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S.
13. Panoulas VF, Holly J, Kitas GD. Six-step management of hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2008;3:21-35.
14. Panoulas VF, Douglas KMJ, Milionis HJ i sur. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2007;46:1477-82.
15. Corrao S, Salli L, Arnone S i sur. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:253-6.
16. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S i sur. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:407-12.
17. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A i sur. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:227-9.
18. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J* 2007;48:537-42.
19. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:84-8.
20. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-6.
21. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, Imaizumi T. Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005;28:483-490.
22. Yazici D, Tokay S, Aydin S i sur. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27:647-50.
23. Wislowska M, Jaszyk B, Kochmanski M, Sypula S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28:513-9.
24. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:289-97.
25. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:179-80.
26. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgun Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006;39:961-5.
27. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724-5.

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

REUMATSKA POLIMIALGIJA POLYMYALGIA RHEUMATICA

Mirna Sentić ♦ Mislav Cerovec ♦ Branimir Anić

Sažetak

U radu su prikazani etiologija i patogeneza, epidemiologija, klinička slika, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapija reumatske polimialgije.

Ključne riječi

reumatska polimialgija

Summary

The etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica are presented.

Key words

polymyalgia rheumatica

Uvod

Reumatska polimialgija (PMR) je klinički sindrom koji se tipično prezentira intenzivnom boli i ukočenošću proksimalnih mišića ramenog i zdjeličnog obruča te blagom sinovijalnom i periartikularnom upalom proksimalnih zglobova (1,2,4,5). Laboratorijski se bolest očituje porastom akutnih upalnih reaktanata (3) (sedimentacija eritrocita, CRP, IL-6) (6,7) koji su važni za postavljanje dijagnoze ali i praćenje tijeka bolesti. Bolest se često javlja zajedno s drugim, etiološki i klinički povezanim entitetom - gigantocelularnim arteritisom (GCA). Većina bolesnika s razvijenom kliničkom

slikom i postavljenom dijagnozom GCA u početku se prezentirala slikom PMR (23). PMR i GCA se pojavljuju u istoj populaciji bolesnika što sugerira na slične ili iste faktore rizika, odnosno mehanizme nastanka bolesti. Osnovni je faktor rizika za oba klinička entiteta starija životna dob (>50 god.). Promptni odgovor na glukokortikoidnu terapiju koja je i dalje osnova liječenja PMR i GCA je gotovo patognomoničan za bolest. Prognoza bolesnika s PMR i GCA se zadnjih desetljeća znatno poboljšala prvenstveno zahvaljujući boljoj i bržoj dijagnostici.

Etiologija i patogeneza

Reumatska polimialgija je bolest do sada nepotpuno razjašnjene etiologije. Spominju se mogući etiološki faktori no za sada ne postoje studije koje bi jednoznačno i sa sigurnošću potvrdile uzročnika/uzrok ove bolesti. PMR je zasigurno multigenetska bolest. Postoji jasna povezanost s molekulom HLA DR 4, razreda II MHC. No nije još sasvim jasno određuje li ovaj haplotip predispoziciju za razvoj bolesti ili igra ulogu u težini bolesti (10).

Središnju ulogu u patogenetskom slijedu razvoja bolesti ima upala. Osnovna komponenta je aktivacija "nevinog" imunološkog sustava (2). U PMR središnji događaj je sistemska aktivacija monocita/makrofaga, za razliku od GCA gdje je osnovni poremećaj lokalna upala

u stijenci zahvaćene krvne žile. U bolesnika s PMR uočena je povećana koncentracija cirkulirajućih monocita/makrofaga koji spontano izlučuju proinflammatorne citokine (npr. IL-6) (4). Postoji dokazana lokalna produkcija proupalnih citokina (IL-1 β , TGF- β i IL-2) lokalno u stijenkama temporalnih arterija bolesnika s PMR iako histomorfološki bez jasnih znakova upale. U tih se bolesnika radi o subtilnom vaskulitisu *in situ* (4). Iako u većine bolesnika s PMR postoji blaga lokalna vaskulitična komponenta, infiltracija stijenke zahvaćene žile upalnim stanicama je manja, a spektar proupalnih citokina je drugačiji no u GCA. Stijenka krvne žile sadrži dendritičke stanice (DC) cirkularno raspoređene u unutarnjoj adventiciji koje u zdravih pojedinaca imaju primarno protuupalnu

ulogu (4). U bolesnika s PMR kao i GCA DC stanice su aktivirane i diferencirane te izlučuju različite kemokine koji potiču kemotaksiju, aktivaciju i klonalnu ekspanziju CD4 limfocita T (4). Stimulus koji aktivira DC stanice i dalje ostaje nepoznat, no ostaje pitanje infektivnih agensa kao mogućih aktivatora (parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae, humani herpes virus) (11,12). Aktivirani CD4 T limfociti izlučuju brojne proupalne citokine (IFN- γ - dominantno sistemski upalni učinak; IL-2 - dominantno okluzije krvne žile). Djelovanjem IL-2 aktiviraju se makrofazi smješteni lokalno u stijenci zahvaćene

Epidemiologija

Osnovni faktor rizika za PMR i GCA je starija životna dob (>50 god.) (8). Incidencija bolesti raste sukladno s dobi. Uglavnom oboljevaju žene (dvije trećine bolesnika ženskog su spola). Razlike u incidenciji vidljive su i u različitim zemljopisnim regijama. Najveća je incidencija u sjevernoj Europi, naročito u Skandinaviji. Tako je primjerice godišnja incidencija u Velikoj

Klinička slika

Klinička slika PMR obilježena je širokim spektrom kliničkih očitovanja bolesti (1,2). Gotovo 90% bolesnika s PMR prezentira se naglim početkom bolova i ukočenosti vrata remena i nadlaktica. Rjeđa je manifestacija izolirano zahvaćanje muskulature zdjeličnog obruča. Mijalgije su najčešće simetrične i najjače su izražene tijekom jutra uz povremeno jutarnju ukočenost. Bolovi u mišićima intenziviraju se aktivnim kretnjama. Opseg pokreta obično je ograničen bolima, dok opseg pasivnih kretnji nije ograničen. Bolesnici u pravilu nemaju znatniji gubitak mišićne snage.

Dijagnoza

Postavljanje dijagnoze reumatske polimialgije može predstavljati veliki izazov s obzirom da ne postoji za bolest specifičan test ili nalaz koji bi nesumnjivo ukazao na polimialgiju. U svakodnevnom su radu korisni dijagnostički kriteriji koji su doneseni na temelju kliničkih iskustava (8). No važno je napomenuti da je osnovna primjena ovih kriterija ipak znanstvena i istraživačka. Osnovni zadatak pri dijagnosticiranju polimialgije je isključiti GCA s obzirom na visoku učestalost zajedničkog pojavljivanja ovih kliničkih sindroma te ostalih upalnih vezivnih bolesti (reumatoidni artritis, sindrom rotatorne manšete, polimiozitis/dermatomiozitis, paraneoplastičke mialgije, fibromialgiju). Tako u svakog bolesnika sa suspektnim vaskularnim ispadima u području distribucije arterija najčešće zahvaćenih sa gigantocelularnim arteritisom (torakalna aorta i njene gornje grane, vanjska karotidna arterija s ograncima) potrebno je učiniti biopsiju temporalne arterije, odnosno slikovne radiografske vaskularne metode (digital-

krvne žile koji ovisno o lokaciji u stijenci žile dovode do oštećenja stijenke slobodnim kisikovim radikalima/metalo-proteinazama. Makrofazi također potiču daljnju upalu izlučivanjem drugih citokina (npr. IL-1 ili IL-6). Makrofazi formiraju gigantske stanice na granici intime i medije stijenke te izlučuju faktor aktivacije trombocita (PDGF) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) koji potiču neoangiogenezu u intimalnom sloju stijenke krvne žile što je osnovni preduvjet za mobilizaciju, migraciju i proliferaciju miofibrila što zaključno dovodi do proliferacije intime i medije te okluzije krvne žile i oštećenja tkiva.

Britaniji 84/100.000 (4), a u Olmsted County (Minnesota, SAD), regiji koja je bogata doseljenicima skandinavskog podrijetla, 59/100.000 stanovnika starijih od 50 godina (8). Razlike u incidenciji ovisno o zemljopisnoj regiji govore i u prilog mogućeg "clusteringa" gena odnosno okolišnim faktorima u određenoj regiji kao mogućim etiološkim faktorima.

Periferna muskulatura najčešće nije zahvaćena bolešću kao niti periferni zglobovi. Uz simptome vezane za muskulaturu, u više od 50% bolesnika, javljaju se i opći, konstitucionalni simptomi kao što su umor, slabost, subfebrilitet i gubitak apetita (1,2). S obzirom na učestalo preklapanje PMR i GCA, često se na kliničku sliku polimialgije nadovezuje klinička slika gigantocelularnog vaskulitisa koja ovisi o veličini arterije zahvaćene arteritisom (glavobolja, ishemija ekstremiteta, klaudikacije čeljusti/jezika, sljepoća, moždani udar, TIA, periferne neuropatije) (9).

na supstrakcijska angiografija, kompjuterizirana tomografska angiografija).

Labaratorijski parametri koji su nužni za postavljanje dijagnoze (ali i u praćenju tijeka bolesti) su prije svega reaktanti akutne faze kao što su brzina sedimentacija eritrocita (SE), reaktivni protein C (CRP) i interleukin 6 (IL-6) (6,7). Treba imati na umu da oko 10% bolesnika ima uredne vrijednosti SE. Najbolji upalni parametri za praćenje aktivnosti bolesti su CRP i IL-6 koji u usporedbi sa SE bolje prate dinamiku sistemskog upalnog odgovora (6). Većina bolesnika ima blagu do umjerenu normokromnu ili hipokromnu anemiju. U bolesnika je također česta i reaktivna trombocitoza te su povremeno prisutni i povišeni jetreni enzimi, naročito alkalna fosfataza, no ne kao znak afekcije jetre bolešću već u sklopu upalnog odgovora. Mišićni enzimi ostaju u granicama normalnih vrijednosti, isto kao i nalaz elektromiografije ili biopsije mišića (što je bitno u diferencijalnoj dijagnozi prema polimiozitisu/dermatomiozitisu). Kod

postavljanja dijagnoze bitno je isključiti prisutnost autoantitijela koja bi mogla ukazivati na neku drugu upalnu bolest veziva (antinuklearna protutijela, reumatoidni faktor, antitijela na ciklički citrulinirajući peptid, antineutrofilna citoplazmatska antitijela) te dokazati uredne/povišene vrijednosti serumskog komplementa.

U postavljanju dijagnoze PMR, a također i GCA korisne su i slikovne dijagnostičke metode. Prije svega koristimo vaskularne slikovne radiografske metode (digitalna supstrakcijska angiografija, kompjuterizirana tomografska angiografija) kojima isključujemo

Diferencijalna dijagnoza

S obzirom na relativno nespecifične simptome reumatske polimialgije potrebno je isključiti ostale kliničke sindrome i bolesti koje se mogu prezentirati sličnom kliničkom slikom. Prije svega potrebno je isključiti ostale upalne bolesti vezivnog tkiva. Velika je sličnost reumatoidnog artritisa kasnog nastanka i PMR no u daljnjem razvoju bolesti

Terapija

Osnovna terapija PMR su glukokortikoidi (GK) koji se daju u nižim do srednjim dozama uz postupno smanjivanje doze do najmanje efektive kako bi se smanjila učestalost komplikacija steroidne terapije. Inicijalna doza GK je 0,25 mg/kg tjelesne težine prednisolona ili ekvivalent koja se daje prva 2-4 tjedna (4,5,7). Uobičajeno se doza GK smanjuje za 10% svaka 2-4 tjedna, odnosno ovisno o kliničkom stanju bolesnika i nalazi ma upalnih parametara. Bitno je napomenuti da su često potrebne minimalne doze GK za kontrolu aktivnosti bolesti, no i uz ovakvu terapiju oko 50% bolesnika do-

Literatura

1. Salvarani C, Cantini F, Bolardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-271.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-515.
3. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Corelation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1286-1294.
4. Weyand CM, Goronzy JJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Elsevier. 2008:1521-1531.
5. Čikeš N, Morović-Vergles J. Reumatska polimialgija. U: Vrhovac B i sur. ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:1402.
6. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L. et al. Acute-phase reactants and the risk of relaps/recurrence in polymyalgia rheumatica: prospective followup study. *Ar-*

afekciju arterija s GCA ili ostalim vaskulitisima. Bitno je napomenuti da je indikacija za prethodno navedene metode postojanje sumnje na vaskularnu afekciju. Od ostalih metoda treba spomenuti ultrazvuk i magnetsku rezonanciju za prikazivanje upalom zahvaćenih periar-tikularnih struktura u bolesnika s PMR (bursitis, tenosinoviti) (4).

Jedan od gotovo patognomoničnih nalaza kod bolesnika oboljelih od PMR je gotovo promptni (1-2 dana) odgovor na *ex iuvantibus* započetu glukokortikoidnu terapiju (4,5,7).

afekcija distalnih zglobova erozivnim artritism razlučuje ove entitete (4). Također je bitno razlučiti PMR od ostalih bolesti vezivnog tkiva (polimiozitis/dermatomiozitis, reumatoidni artritis, sistemski eritemati lupus, vaskulitisi, spondiloartropatije) te ostalih mialgičkih sindroma (paraneoplastički, uzrokovan statinima, infektivni) (4,5)

živi relaps bolesti tijekom smanjivanja doze GK. U liječenju relapsa bolesti često je potrebna samo mala korekcija doze GK za ponovnu remisiju. Za sada niti jedna provedena studija nije pokazala učinkovitost ostalih imunosupresivnih lijekova u liječenju PMR.

Također je potrebno simptomatsko liječenje boli za što se najčešće primjenjuju nesteroidni protuupalni lijekovi. Zbog pojačane pregradnje kosti dijelom zbog same bolesti, a dijelom zbog glukokortikoidne terapije potrebno je bolesnicima uključiti u terapiju i kalcij te vitamin D, a prema potrebi i ostale protektore koštane pregradnje.

thritis Rheum 2005;53:33-38.

7. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, Hunder GG, Goronzy JJ. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1999;159:577-584.
8. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiological and clinical study. *Ann Intern Med* 1982;97:672-690.
9. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-317.
10. Cid MC, Ercilla G, Vilaseca J et al. Polymyalgia rheumatica: a syndrome associated with HLA-DR4 antigen. *Arthritis Rheum* 1988;31:678-682.
11. Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:39-47.
12. Helweg-Larsen J, Trap B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:445-449.

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

STABILNA REMISIJA RANOG AKTIVNOG OBLIKA REUMATOIDNOG ARTRITISA LIJEČENOG ETANERCEPTOM (ENBREL®)

STABILE REMISSION OF EARLY ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH ETANERCEPT (ENBREL®)

Dušanka Martinović Kaliterna

Sažetak

S obzirom na ulogu citokina u reumatoidnom artritisu sve se više razmatra opravdanost primjene anti-TNF α već u ranom stadiju agresivnog oblika bolesti.

Studije o primjeni etanercepta u ranom stadiju bolesti upućuju na održani učinak i smanjenje radioloških promjena te značajno poboljšanje kvalitete života.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, anti-TNF α , etanercept

Summary

Regarding to the role of cytokines in ethiology of rheumatoid arthritis, the treatment with anti-TNF α is coming to be reasonable in early aggressive rheumatoid arthri-

tis. Studies of etanercept in early stage of disease indicate the sustained efficacy and decreased rate of radiographic progression with significant improvement of life quality.

Key words

rheumatoid arthritis, anti-TNF α , etanercept

U bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) proupalni citokin tumor nekrotizirajući faktor (TNF α) ima značajnu ulogu u poticanju upalnih zbivanja u sinoviji (1). Ova upala u konačnici vodi prema uznapredovanom uništavanju hrskavice i kosti. Sadašnji pristup liječenju reumatske bolesti kojeg je cilj redukcija biološki aktivnog TNF α pokazao se klinički opravdanim (2,3).

Liječenje anti-TNF α lijekovima nije samo smanjilo simptome bolesti već je značajno reduciralo i radiološke pokazatelje bolesti, a još bolji rezultati liječenja su potvrđeni pri usporednoj primjeni metotreksata (2,3).

Etanercept je prvi anticitokinski pripravak koji se pokazao učinkovit u liječenju reumatoidnog artritisa. Radi se o proteinu proizvedenom fuzijom rekombinantne DNK kojeg sačinjava ekstracelularni vezni protein za domenu tumor nekrotizirajućeg faktora- α i konstantni dio ljudske IgG molekule.

To je u biti humani solubilni p75 TNF fuzijski proteinski receptor koji veže i neutralizira TNF i limfotoksin- α .

Najčešće nuspojave vezane za etanercept su lokalne reakcije na mjestu uboda, glavobolje i blagi simptomi od strane gornjeg respiratornog trakta. Shakoor i

sur. su opisali i pojavu lupusa izazvanog lijekovima tijekom liječenja etanerceptom (4).

Uočeno je da monoterapija etanerceptom u bolesnika s ranim oblikom RA polučuje brz i značajan klinički opravak koji se održava duže od dvije godine. Genovese i suradnici su pratili Sharp score nakon dvije godine liječenja i utvrdili značajno usporenje radioloških promjena u isporodbi sa samim metotreksatom (5).

Parametri radiološke progresije određuju se usporedbom bazičnog statusa sa skorom erozija i suženja zglobnih prostora. Isti autor evaluira sigurnost, učinkovitost i radiološku progresiju u bolesnika s ranim reumatoidnim artritismom koji su duže vremena na terapiji etanerceptom (6).

Učestalost ozbiljnih infekcija u skupini od 359 bolesnika liječenih etanerceptom manja je nego što su Doran i sur. istražili u bolesnika s RA u usporedbi s kontrolama. Nije bilo izvješća o tuberkulozi, histoplazmozi, listeriozi ili drugim oportunističkim infekcijama (7).

Broj neoplazija je bio unutar očekivanog broja opće populaciji uz isključenje limfoma. Iako je prepoznato da RA bolesnici imaju veću incidenciju limfoma od opće populacije ostaje pitanje koliko je stupanj bolesti ili način liječe-

nja povezan s pojavom limfoma (8). Uzročna veza liječenja metotreksatom ili anti-TNF α -om i javljanja limfoma još nije dokazana. Premda je uočena diskretno veća učestalost limfoma u bolesnika liječenih anti-TNF α -om nema značajnih razlika od učestalosti u općoj populaciji (8).

Pri dugotrajnoj terapiji etanerceptom potvrđeno je poboljšanje parametra aktivnosti bolesti kroz praćenje ACR-a, DAS 28, CRP-a (6).

Pri primjeni etanercepta bolesnici koji su u početku liječeni metotreksatom i kortikosteroidima postupno su smanjivali dozu kortikosteroida do isključenja, također je kod nekih isključen i metotreksat bez negativnog učinka na tijek bolesti.

Premda pojedine studije upućuju da je metotrekstat u kombinaciji s etanerceptom učinkovitiji od samog

etanercepta u liječenju RA, smanjenje ili isključenje metotreksata važni su za osobe koje ga ne podnose (3). Izostavljanje kortikosteroida iz terapije je značajno radi njihovih nuspojava naročito pri dugotrajnoj primjeni.

Liječenje RA ne smije biti usmjereno isključivo na zglobne manifestacije. Pored prevencije ozbiljnih promjena strukture zgloba valja kontrolirati i sistemske manifestacije poput kardiovaskularnih koje su često povezane i s dugotrajnom primjenom kortikosteroida ili nesteroidnih antireumatika.

Iako dosadašnji stavovi upućuju na primjenu anti-TNF α u RA tek nakon neuspjeha klasične DMARD terapije, na osnovu dosadašnjih izvješća i s obzirom na prirodu bolesti valja razmotriti opravdanost primjene anti-TNF α već u ranom stadiju bolesti.

Literatura

1. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:305-15.
2. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. i sur. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232-42.
3. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP. i sur. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
4. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-80.
5. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW. i sur. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
6. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM. i sur. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232-42.
7. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
8. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

ADALIMUMAB (HUMIRA®) - UČINKOVITOST U REUMATOIDNOM ARTRITISU S POSEBNIM OSVRTOM NA RADNU PRODUKTIVNOST

ADALIMUMAB (HUMIRA®) - EFFICACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT WITH PARTICULAR REFERENCE TO WORKING ABILITY

Simeon Grazio

Sažetak

Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF α) je pro-upalni citokin za kojeg je dokazano da ima značajnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA). Adalimumab je rekombinantno potpuno humano protutijelo usmjereno prema TNF α . U PREMIER studiji je primjenom kombinacije adalimumaba i metotreksata (MTX) 49% bolesnika s ranim RA postiglo kliničku remisiju bolesti. Adalimumab je bio učinkovit i u poboljšanju radiološki vidljivih oštećenja. U skupini bolesnika koji su primali kombinacijsku terapiju (adalimumab/MTX) na vizitama 28, 52 i 104 tjedna praćenja bilo je značajno manje pogoršanja radiografskih oštećenja u odnosu na monoterapijske skupine (adalimumab ili MTX), s tim da je učinak adalimumaba bio bolji nego onaj MTX-a. U velikoj "otvorenoj" studiji bolesnika s aktivnim RA-om, tijekom liječenja adalimumabom 25% bolesnika je imalo kliničku remisiju, dok je gotovo polovica njih dostiglo minimalnu aktivnost bolesti. Kombinirajući rezultate različitih studija pokazana je učinkovitost kombinacije adalimumaba i MTX-a u bolesnika s dugotrajnim RA-om do čak 7 godina praćenja. Posto-

je tak bolesnika koji je dostigao kliničku remisiju se nastavio povećavati nakon 2 i više godina liječenja kombinacijskom terapijom.

U studiji zdravstvene ekonomike PREMIER, nakon 1 godine, nađeno je značajno veće smanjenje dana izostanka s posla u skupini na kombinacijskoj terapiji (adalimumab/MTX) u odnosu na monoterapiju MTX-om, a razlika je održana i nakon 2 godine praćenja. Kombinacijska terapija je bila učinkovitija u održavanju kvalitete rada u odnosu na sam MTX.

Rezultati PROWD studije, kao prve studije koja je za primarni ishod imala gubitak posla, je pokazala je da primjena kombinacije adalimumaba i MTX-a rezultira značajno manjom stopom gubitka posla i izgubljenih radnih sati u odnosu na monoterapiju MTX-om.

Adalimumab, kao najnovije razvijeni blokator TNF α , je pokazao ne samo značajno i dugotrajno smanjenje simptoma i znakova bolesti i inhibiciju radiografskih oštećenja, već je, pokazao i poboljšanje funkcijskog statusa, kvalitete života i radne produktivnosti bolesnika s RA-om, uz prihvatljiv sigurnosni profil.

Ključne riječi

adalimumab, reumatoidni artritis, učinkovitost, rad, produktivnost

Summary

Tumor-necrosis factor-alpha (TNF α) is a pro-inflammatory cytokine demonstrated to play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody to TNF α . In the PREMIER study, when administered in combination with methotrexate (MTX), adalimumab demonstrated that 49% patients with early RA achieved remission. Adalimumab was effective in improving radiographic outcomes, too. At week 28, 52 and 104 of follow-up there was significantly less radiographic progression in combination group (adalimumab/MTX) than

in each monotherapy group (adalimumab or MTX), with adalimumab showing better result than MTX. In a large open-label study with active RA, during adalimumab treatment 25% of patients experienced clinical remission and nearly half achieved minimal disease activity. Combining results from different clinical trials adalimumab has demonstrated up to seven years of efficacy among long-standing RA patients when used in combination with MTX. The percentage of patients achieving clinical remission continued to increase after two or more years of continuous treatment with combination therapy.

In Health economic outcome study performed in parallel with PREMIER study there was a big reduction of days lost in the combination group (adalimumab/MTX) in comparison with MTX at year 1 and a difference maintained to year 2. The combination therapy was much more successful in maintaining quality of work than MTX. PROWD study, which was the first one to actually look at job loss as the primary outcome, showed that the combination of ada-

limumab and methotrexate has the ability to reduce job loss and work time lost when compared to just MTX.

Adalimumab is the newest developed anti-TNF α , which not only demonstrated significant and sustained reduction in signs and symptoms and inhibition of radiographic progression, but has also improved functional status, quality of life and work productivity in patients with RA, with acceptable safety profile.

Key words

adalimumab, rheumatoid arthritis, efficacy, work, productivity

Reumatoidni artritis je najčešća upalna reumatske bolesti karakterizirana upalom i oštećenjem zglobova, što rezultira funkcionalnom onesposobljenosti bolesnika. Stoga su glavni ciljevi liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom kontrola upale i prevencija oštećenja, te očuvanje funkcije, uključivo i održanje radne produktivnosti (1). Aktivnost bolesti i funkcija utječu na kvalitetu života bolesnika s reumatoidnim artritisom (2-4).

Studije provedene u zadnjih oko 25 godina jasno su pokazale ulogu proinflammatoryh citokina u patogenezi reumatoidnog artritisa. U reumatoidnom artritisu se događaju dva osnovna procesa: sinovitis i erozija. U oba je ključni citokin čimbenik nekroze tumora alfa (TNF α - Tumor Necrosis Factor- α). On je hijerarhijski najviši proupalni citokin koji snažno stimulira sinovioците slične fibroblastima, hondroците koji izlučuju metaloproteinaze i osteoblaste u otpuštanju RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) liganda, koji se veže za RANK receptor osteoklasta. Čimbenik nekroze tumora alfa, također, stimulira ekspresiju adhezijskih molekula što olakšava transport leukocita na mjesto upale, a promovira i angiogenezu kroz učinak na endotelni faktor rasta (Endothelial Growth Factor). Sve navedeno rezultira perzistirajućom upalom, stvaranjem panusa i destrukcijom zgloba (5-7).

Biološki lijekovi su nova skupina bolest-modificirajućih lijekova, koji su ciljano usmjereni na pojedine komponente upalnog procesa. Glavni biološki lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa su oni koji blokiraju TNF α , a među njima najnovije razvijen je adalimumab. Adalimumab je u potpunosti humano monoklonsko protutijelo, koje ima visoki afinitet i visoku specifična usmjerenost protiv TNF α . Lijek se ne razlikuje se od ljudskog IgG1 i ima nisku imunogeničnost, pa su alergijske reakcije na njega vrlo rijetke. Razvijen je za liječenje bolesnika s teškim, aktivnim i progresivnim RA; za smanjenje znakova i simptoma bolesti, inhibiciju radioloških promjena i poboljšanje funkcionalnog statusa. Također je razvijen za široku i fleksibilnu primjenu lijeka u kombinaciji s metotreksatom ili drugim tzv. temeljnim antireumaticima ili kao monoterapija. Adalimumab se primjenjuje potkožnim ubrizgavanjem pomoću prethodno na-

punjene i za uporabu posve pripravne šprice, osmišljene upravo za potrebe oboljelih od reumatoidnog artritisa i to svakih 14 dana po jedna injekcija (8). Blokiranjem TNF α , kao pivotalnog poticatelja upale i oštećenja zglobova u reumatoidnom artritisu, adalimumab osigurava snažnu kontrolu upale i zaštitu protiv oštećenja zglobova primarno kroz kontrolu osteoklasta (9-12). U vrijeme submisije za indicaciju reumatoidnog artritisa SAD-u adalimumab je imao najveću bazu sigurnosti među svim TNF antagonista. Učinkovitost i podnošljivost lijeka je ispitivana u brojnim studijama koje su pokazale održan terapijski odgovor, ublažavanje znakova i simptoma bolesti, inhibiciju radiografski vidljivog napredovanja bolesti, poboljšanje fizičke funkcije bolesnika i zadovoljavajuću podnošljivost (13-15).

Središnja studija kliničke i radiografske učinkovitosti adalimumaba u ranom agresivnom reumatoidnom artritisu je PREMIER studija. To je dvostruko-slijepa studija, u koju je bilo uključeno 799 bolesnika s ranim i aktivnim reumatoidnim artritisom (trajanje bolesti <3 godine; najmanje 8 otečenih od 66 zglobova, erozija ≥ 1 zgloba ili pozitivan RF, brzina sedimentacije eritrocita ≥ 28 mm/h, ili C-reaktivni protein (CRP) $\geq 1,5$ mg/dL) (15). Radilo se o bolesnicima koji nikad nisu liječeni metotreksatom, a koji su u studiji randomizirani na skupinu kombinacije adalimumaba i metotreksata i skupinu metotreksata s placebom. Nakon 52 tjedna (od 104 tjedna trajanja studije) promatrani su ishodi, a su-primarni su bili postotak bolesnika s dostignutim 50%-tno poboljšanje prema ACR (American College of Rheumatology) kriterijima (ACR 50) i prosječna promjena modificiranog skora po Sharpu primjenom kombinacije adalimumaba i metotreksata u odnosu na monoterapijski metotreksatom. Kombinacija adalimumaba i metotreksata je glede postotka bolesnika s dostignutim postotkom ACR 50 nakon 1. i 2. godine praćenja bila značajno učinkovitija (62%, 59%) u odnosu na monoterapiju metotreksatom (46%, 43%) ili adalimumabom (42%, 37%) ($p < 0,001$), dok nije bilo statistički značajne razlike između monoterapije metotreksatom i adalimumabom (15). Isti odnosi su nađeni i za ACR 70 i ACR 90, a potonje je u kombinacijskog skupini adali-

mumaba i metotreksata dostiglo čak 24% ispitanika nakon prve godine, a 27% ispitanika nakon 2 godine praćenja (15). Klinička remisija, mjerena kao Disease Activity Score na 28 zglobova (DAS28) manji od 2,6 (DAS 28 <2,6) je u skupini kombinacije adalimumaba i metotreksata postignuta u 43% nakon prve, a u 49% ispitanika nakon druge godine praćenja i, također, je bila statički značajno bolja u odnosu na monoterapiju ($p < 0,001$). Pokazatelj izvrsnog kliničkog odgovora je i statistički značajno veći postotak ispitanika kombinirane u odnosu na monoterapijske skupine glede nepostojanja bolnih ili otečenih zglobova, jutarnje zakočenosti i s nul-tom (najboljom) vrijednosti HAQ (Health Assessment Questionnaire) upitnika (16). Pozitivan učinak adalimumaba i metotreksata u odnosu na monoterapiju je uočen i u stupnju radiografske progresije što je bilo statistički značajno već nakon 6 mjeseci praćenja, a što je održano tijekom cijele studije. Nakon 2 godine prosječna promjena modificiranog skora po Sharpu je bila tek 1,9% u kombiniranoj skupini, 5,5% u skupini na adalimumabu i 10,4% u onoj na metotreksatu (15). Sumarno, u bolesnika koji nikada nisu liječeni metotreksatom, a nedavno su oboljeli od umjerenog do teškog reumatoidnog artritisa, liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata je nakon 2 godine dalo značajno bolje kliničke i radiološke rezultate negoli monoterapija jednim ili drugim lijekom, s tim da je u oko jednog od dva bolesnika postignut značajan klinički odgovor i klinička remisija (DAS28 <2,6), a u gotovo dvostruko većeg broja bolesnika bolest nije radiografski napredovala u usporedbi s bolesnicima liječenim MTX-om. U otvorenoj studiji je pokazano da adalimumab i nakon 3 godine primjene u značajnoj mjeri inhibira radiografski vidljivo napredovanje bolesti (Studija DE019) (17), dok se poboljšanje rezultata HAQ upitnika (zbroj bodova) održalo i do 4 godine praćenja (Studija DE020) (18).

Najveće ispitivanje s adalimumabom u kojem je bilo uključeno više od 6600 bolesnika je ReAct studija (Research in Active RA: adalimumab). Radi se o multicentričnoj "otvorenoj" studiji, provedenoj u 12 zemalja, s ciljem procjene neškodljivosti i učinkovitosti adalimumaba u okolnostima kada se on uvede u već postojeću antireumatsku terapiju bolesnika koji boluju od aktivnog reumatoidnog artritisa (19). U bolesnika koji su dobivali jedan bolest-modificirajući lijek (DMARD), učinak dodavanja leflunomida, sulfasalazina ili sintetskog anti-malarika adalimumabu je bio sličan učinku kombinacije metotreksata i adalimumaba, dok je u bolesnika koji su uz adalimumab istovremeno uzimali više bolest-modificirajućih lijekova ACR i EULAR (European League Against Rheumatism) terapijski odgovor je bio sličan kao onaj kombinacije adalimumaba i samo metotreksata (19). Dakle, u stvarnoj kliničkoj praksi dodavanje adalimumaba poboljšava znakove i simptome u bolesnika

koji nisu imali dobar odgovor na bolest-modificirajuće lijekove, a taj rezultat se postiže bez obzira koji se bolest-modificirajući lijek kombinira s adalimumabom.

Osim toga, pokazano je bolesnici su koji su prethodno uzimali biološke lijekove imali sličan ACR odgovor kao oni koji ih nisu primali (20). Tijekom liječenja adalimumabom 25% njih je imalo kliničku remisiju, a skoro polovica je dostigla stanje minimalne aktivnosti bolesti, definirane prema kriterijima skupine OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) (21). Adalimumab značajno smanjuje umor, koji je česti sistemski simptom u bolesnika s umjerenim ili teškim reumatoidnim artritismom (22).

Podatci iz nekoliko studija, a nakon 7 godina praćenja bolesnika koji se liječe adalimumabom su pokazali da je dobar terapijski odgovor (održana klinička remisija - DAS 28 < 2,6) dostignut nakon prve godine perzistirao najmanje na 3 konsekutivne vizite, a održana remisija je postignuta u 42% bolesnika nakon prosječno 18 ± 17 mjeseci terapije (23).

Liječenje blokatorima TNF α je povezano s umjerenim porastom teških infekcija u odnosu na konvencionalne bolest-modificirajuće lijekove, pa su i kontraindicirani za bolesnike s aktivnom infekcijom (24). U odnosu na opću populaciju povišena je učestalost i svih infekcija i to u ranom i kasnom stupnju bolesti. Najopasnija je reaktivacija latentne tuberkuloze, što je obilježje sva tri blokatora TNF α , pa je prije početka liječenja potrebno učiniti odgovarajuće testove (npr. PPD).

Kompletna slika "tereta bolesti" uključuje i posljedice koje reumatoidni artritis ima na funkcijsku sposobnost, a na napose na samostalnost, radnu sposobnost, odnosno prijevremeno umirovljenje, što rezultira visokim direktnim i indirektnim troškovima (25,26). Reumatoidni artritis je povezan s najvišim troškovima u usporedbi glavnih upalnih reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis) (27). U strukturi troškova veći dio otpada na onesposobljenost, odnosno na indirektno troškove, s tim da su u perspektivi osiguravatelja viši troškovi za lijekove, hospitalizaciju i ranije umirovljenje (2). Podatci govore da je prijevremeni prestanak rada ozbiljan problem u reumatoidnom artritisu (28). Nesposobnost za rad je upravno proporcionalna vrijednostima HAQ upitnika, a na nju utječu dob, spol, obrazovanje, stručna sprema, iako je situacija različita u različitim zemljama (2). Umirovljenje u bolesnika s reumatoidnim artritismom ovisi o aktivnosti bolesti, a nepostizanje remisije je prediktor trajne nesposobnosti za posao (29,30).

Rezultati o radnoj produktivnosti bolesnika s reumatoidnim artritismom se mogu dobiti iz podataka zdravstvene ekonomike PREMIER studije. Nakon jedne godine nađeno je značajno manje dana izostanka s posla

bolesnika na kombiniranoj terapiji adalimumabom i metotreksatom u odnosu na sam metotreksat, što je održano i nakon dvije godine praćenja (31). Slični rezultati su nađeni i za ispitanike koji rade kod kuće. I radna produktivnost je bila bolja u bolesnika na kombiniranoj terapiji u odnosu na one liječene samo metotreksatom. Osim radne produktivnosti i izostanka s posla kombinacija adalimumaba i metotreksata se pokazala boljom u odnosu na sam metotreksat glede gubitku posla i iminentnog gubitka posla (31).

Mittenford i sur. su analizirali učinak adalimumaba u otvorenoj opservacijskoj studiji 505 bolesnika (77,2% žene), medijane dobi 55 godina, s teškim i dugotrajnim reumatoidnim artritisom (DAS28=4,58±1,58; trajanje bolesti 12,36±7,69 god.), koji prethodno nisu pokazali odgovor na oko 4 konvencionalna bolest-modificirajuća lijeka. Praćenje je trajalo 144 tjedna. Uz kontrolu boli i skraćanje trajanja jutarnje zakočenosti, adalimumab je održao radnu produktivnost i doveo do smanjenja radne nesposobnosti tijekom trajanja studije (tablica) (32). Osobna pomoć i troškovi prijevoza su činili značajan dio ukupnih troškova. Dakle, pokazano je da adalimumab može poboljšati mnoge aspekte "tereta bolesti", a rezultati su napose ohrabrujući zbog toga jer se radilo o dugotrajnoj bolesti (32,33).

Tablica. Učinak adalimumaba na izostanak s posla i privremenu nesposobnost za rad (u danima) bolesnika s teškim reumatoidnom artritisom, kasnog stadija bolesti (32)
Table. Effect of adalimumab on absence from work and temporary inability to work (in days) in patients with severe rheumatoid arthritis, late stage of the disease (32)

	Broj bolesnika	Dani izostanka srednja vrijednost±SD
Trajanje izostanka s posla (po bolesniku) zbog RA		
6 mjeseci prije početka	146	12,55±33,89
Tijekom liječenja	118	31,55±67,07
Standardizirano na 6 mjeseci liječenja	118	8,35±16,83
Trajanje privremene nesposobnosti za posao u kućanstvu (po bolesniku) zbog RA		
6 mjeseci prije početka	222	11,20±29,92
Tijekom liječenja	145	27,52±53,90
Standardizirano na 6 mjeseci liječenja	145	7,85±16,56

Studija prevencije nesposobnosti za posao (PROWD - PREvention Of Work Disability) je prva studija s nekim biološkim lijekom koja je osmišljena s ciljem provjere hipoteze da rano agresivno liječenje reumatoidnog artritisa poboljšava ishode povezane s poslom. U randomiziranom dvostruko-slijepom nacrtu uspoređena je učinkovitosti kombinacije adalimumaba i

metotreksata u odnosu na metotreksat (metotreksat plus placebo) u prevenciji svih uzroka gubitka posla i iminentnog gubitka posla. Sekundarni ciljevi studije su bili parametri kliničke učinkovitosti, broja izgubljenih radnih dana, gubitak produktivnosti i kvaliteta života (34). Gubitak posla zbog svih uzroka je definiran kao gubitak posla ili nemogućnost nastavka zaposlenosti zbog bilo kojeg razloga od vremena uključenja u studiju, dok je iminentni gubitak posla bio nepostizanje poboljšanja ACR 20 na ili nakon 16 tjedana (vizita 7) i stalno visoki Work Instability Score (WIS). Rezultati ove inovativne studije su pokazali da je radna produktivnost u ranom reumatoidnom artritisu bila lošija u bolesnika koji su uzimali samo metotreksat u odnosu na kombinaciju adalimumaba i metotreksata između tjedana 0 i 56, iako ne i između 16. i 56. tjedna (34). Ako se uključe bolesnike koji su ispali iz studije zbog aktivne bolesti rezultati su bili još očitiji. Gubitak vremena rada radnih dana je izračunat kao broj dana izostanka s posla (WDA vizita 3 do zadnje vizite) podijeljeno s brojem radnih dana između Vizite 2 i zadnje vizite (izračunato iz duljine normalnog radnog dana i sati normalnog rada tjedno). Rezultat su bili značajno povoljniji za bolesnike na kombiniranoj terapiji adalimumabom i metotreksatom u odnosu na sam metotreksat (p=0,038) (34). Iako postoje brojni i složeni čimbenici povezani s učinkom reumatoidnog artritisa na posao, rezultati PROWD studije ukazuju da kombinacija adalimumaba i metotreksata smanjuje gubitak posla i izgubljene radne sate u odnosu na sam metotreksat u bolesnika s ranom bolesti. Ovi podatci, također, podržavaju ranu primjenu adalimumaba, što sugerira potencijalno povoljni odnos troškova-učinkovitosti.

Zaključno, adalimumab je ciljani inhibitor TNF α , koji može održati funkcijske sposobnosti bolesnika s reumatoidnim artritisom, snažnom kontrolom upale i usporenjem/prevencijom oštećenja zglobova. Lijek omogućuje bolesnicima s reumatoidnim artritisom da ostanu na poslu, što ima brojne dobrobiti za bolesnike koji žive s tom bolesti, jer su financijski neovisni i daju svoj doprinos društvu, što se sveukupno prenosi i na manje troškove društva u cjelini.

2. Kobelt G, Woronoff A-S, Peeters P, Le Halpert L, Sany J. Costs, quality of life and disease severity in patients with rheumatoid arthritis in France.

Literatura

1. American College of Rheumatology (ACR). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.

2. Kobelt G, Woronoff A-S, Peeters P, Le Halpert L, Sany J. Costs, quality of life and disease severity in patients with rheumatoid arthritis in France.

Arthritis Rheum 2006;54(Suppl):S114.

3. Kobelt G, Jönsson L, Lindgren P, Young A, Eberhardt K. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2310-9.

4. Kobelt G, Lindgren P, Lindroth Y, Jacobson L, Eberhardt K. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1169-75.

5. Smolen JS, Redlich K, Zwerina J, Aletaha D, Steiner G, Schett G. Pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28:239-48.

6. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.

7. Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-8.

8. *Upute za propisivanje HUMIRE® (adalimumaba)*. Abbott Park, IL; Abbott Laboratories, listopad 2005. Adalimumab PI. Dostupno na: <http://www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf>. Pristup: 25. kolovoz 2008.

9. Salfeld J, Kaymakcalan Z, Tracey D, Roberts A, Kamen R. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7. *Arthritis Rheum* 1998;41 (Suppl 9):S57.

10. Kempeni J. Update on D2E7: a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl 1):144-5.

11. Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA. i sur. Effects of treatment with a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin-1 and TNF α in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:660-9.

12. Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T. i sur. Long-term anti-tumor necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis* 2002;61:311-8.

13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. i sur. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

14. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT. i sur. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.

15. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF. i sur. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone

or dalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

16. Emery P, Van Riel PL, Cush JJ, Keystone EC, Perez JL, Spencer-Green GT. Clinical remission achieved in the early treatment of recent-onset rheumatoid arthritis (RA): subanalysis of the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):441.

17. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Spencer-Green GT, Perez JL, Sasso EH. Inhibition of radiographic disease progression in patients with long-standing rheumatoid arthritis following 3 years of treatment with adalimumab (Humira®) plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):419.

18. Schiff MH, Breedveld FC, Weisman MH. i sur. Adalimumab (Humira®) plus methotrexate is safe and efficacious in patients with rheumatoid arthritis into 7th year of therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):438-9.

19. Mariette X, Bijlsma LWL, Herold M, Unnebrink K, Kupper H. Adalimumab (Humira®) is effective when used with other concomitant DMARDs as when used with methotrexate in treating rheumatoid arthritis in widespread clinical practice the ReAct study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):424.

20. Burmester GR, Monteagudo Saez I, Malaise MG, Canas de Silva J, Webber DG, Kupper H. Adalimumab (Humira®) is effective in patients who have previously been treated with TNF-antagonists (etanercept and/or infliximab) in widespread clinical practice: 12 week outcomes in ReAct trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):423-4.

21. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, Kupper H. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum* 2007 Dec 28;59:32-41.

22. Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:838-46.

23. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. i sur. Change over time in the safety, efficacy, and remission profiles of patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab for up to 7 years. *Arthritis Rheum* 2007;56:9(Suppl):S163.

24. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:757-790.

25. Ahlmén M, Nordenskiöld U, Archenholtz B. i sur. Rheumatology outcomes: the patient's per-

spective. A multicenter focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005;44:105-10.

26. Westhoff G, Listing J, Zink A. Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. *Arthritis Care Res* 2000;13:11-22.

27. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. German Collaborative Arthritis Centres. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006 Sep;65:1175-83.

28. Allaire S, Wolfe F, Niu J, Lavalley M, Michaud K. Work disability and its income effect on 55-64-year-old adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:603-8.

29. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T. i sur. FIN-RACo Trial Group. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:36-41.

30. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T. i sur. Predictors of productivity loss in early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:130-3.

31. Van Vollenhoven RF, Ferraccioli G, Breedved F, Ray S, Cifaldi M. Effect of adalimumab combination therapy on work performance: results from companion study to PREMIER. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl III):192.

32. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, von der Schulenburg J-M. Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. *Rheumatology* 2008;47:188-93.

33. Mittendorf T, Dietz BM, Sterz R, Kupper H, Cifaldi MA, von der Schukenburg JM. Improvement and long-term maintenance of quality of life during treatment with adalimumab in severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2343-50.

34. Bejarano V, Quinn MA, Conaghan PG. i sur. Adalimumab plus methotrexate improves work stability and reduces job loss in early rheumatoid arthritis (RA): results of the PREvention Of Work Disability (PROWD) Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):176.

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

UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE KOMBINACIJE LEFLUNOMIDA (ARAVA®) I BIOLOŠKIH LIJEKOVA U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

THE EFFICACY AND SAFETY OF THE COMBINATION OF LEFLUNOMIDE (ARAVA®) AND BIOLOGICAL AGENTS IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Srđan Novak

Sažetak

U radu je prikazana učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije leflunomida (Arava®) i bioloških lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa.

Ključne riječi

biološki lijekovi, leflunomid, sigurnost, reumatoidni artritis, učinkovitost

Summary

The efficacy and safety of the combination of leflunomide (Arava®) with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis is presented.

Key words

biological agents, efficacy, leflunomide, rheumatoid arthritis, safety

Strategija liječenja reumatoidnog artritisa (RA) značajno se promijenila unatrag nekoliko godina. Danas nije više cilj suzbiti bol i simptome bolesti već postići remisiju i prevenirati radiološka oštećenja. Razvoj novih lijekova i novih strategija liječenja doprinosi tom cilju.

Leflunomid je imunomodulatorni lijek koji se pokazao vrlo učinkovitim bolest modificirajućim lijekom (DMARD - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) kako u liječenju reumatoidnog tako i u liječenju psorijatičnog artritisa. Njegov učinak na kliničko i radiološko poboljšanje potvrđen je u brojnim kliničkim studijama (1,2). Učinkovitost male molekule leflunomida temelji se njegovim protupalnim i antidestruktivnim osobinama koje se ostvaruju putem inhibicije enzima dihidroorotat dehidrogenaze i de novo sinteze pirimidina. Učinkovitost i sigurnost primjene leflunomida komparabilna je s metotreksatom (3) te se leflunomid smatra najboljom alternativom metotreksatu. Recentne smjernice Američkog reumatološkog društva ravnopravno navode metotreksat i leflunomid kao lijekove izbora u liječenju RA neovisno od loših prognostičkih faktora i dužine trajanja bolesti (4). Iako je monoterapija DMARD-om učinkovita u mnogih bolesnika s RA, u značajnom broju bolesnika ona nije dovoljna za kontrolu bolesti. Dodavanje drugog DMARD-a moguća je opcija liječenja bilo da se npr. leflunomid dodaje metotreksatu ili meto-

treksat leflunomidu. Takva kombinirana terapija temelji se na konceptu po kojem različiti lijekovi komplementarnim mehanizmima sinergistički djeluju na progresiju bolesti (5).

Biološki lijekovi koji blokiraju TNF α (etanercept, infliksimab, adalimumab) pokazali su se vrlo učinkovitim u liječenju reumatoidnog artritisa te upravo njihova primjena u bolesnika s ranim RA koji imaju rizik za erozivnu bolest može ostvariti ambiciozne ciljeve kao što su remisija bolesti i prevencija radiološkog oštećenja. Randomizirane studije pokazale su da je primjena bioloških lijekova učinkovitija, a i sigurnija kada se oni primjenjuju uz DMARD. Takva terapija reducira imunogeničnost i produžuje poluzivot biološkog lijeka te se time postiže bolji učinak. U većini studija se kao DMARD koji se kombinira s biološkim lijekom koristio metotreksat. Međutim, sinergističko djelovanje leflunomida i lijeka usmjerenog na TNF α je također racionalno i razumno imajući u vidu djelovanje biološkog lijeka na protupalne citokine oslobođene iz aktiviranih limfocita, a leflunomida na proliferaciju tih istih limfocita (6,7).

Iako nema randomiziranih studija u kojima se primjenjivao leflunomid u kombinaciji s biološkim lijekom, postoje brojne retrospektivne i prospektivne studije, a podaci iz velikih nacionalnih registara (RABBIT, CORRONA, NDBRD) ukazuju da je ta kombinacija česta.

Kombinirana primjena leflunomida i infliksimaba najčešće je proučavana u prospektivnim i retrospektivnim studijama. Kiely i suradnici navode češće nuspojave u vidu kožnih reakcija, ali u tom istraživanju se primijenjivala inicijalna doza od 100 mg leflunomida te je započinjanje liječenja leflunomidom i infliksimabom bilo istovremeno (8). Stoga se preporučuje dodati biološki lijek već ustaljenoj dozi leflunomida te se na taj način nuspojave minimaliziraju. Španjolski autori navode perzistenciju na kombiniranoj terapiji infliksimabom i leflunomidom od 73% u 18-om mjesecu liječenja što govori u prilog vrlo dobre podnošljivosti ovakvog načina liječenja (9). Rezultati francuskih autora ukazuju da je kombinacija leflunomida i infliksimaba u 171 bolesnika bila jednako sigurna kao i primjena infliksimaba i azatioprina odnosno infliksimaba i metotreksata (10).

U STAR studiji (11) adalimumab se dodavao različitim DMARD-ima uključujući i leflunomidu te se učinkovitost i sigurnost primjene adalimumaba i leflunomida nije razlikovala od učinkovitosti i sigurnosti kombinacije adalimumaba i metotreksata. Slični rezul-

tati su uočeni i u drugoj velikoj studiji s adalimumabom (REACT) u kojoj je 842 bolesnika primalo kombinaciju leflunomida i biološkog lijeka (12).

Najmanje podataka postoji o kombinaciji leflunomida i etanercepta iako se i ta kombinacija čini razumna i sigurna. Učinkovitost kombinacije etanercepta i leflunomida nakon neuspjeha etanercepta i metotreksata na koju ukazuju meksički autori govori u prilog tome (6).

Nedavno objavljen rad Finckha i suradnika koji je obuhvatio 1218 bolesnika koji su primali kombinaciju biološkog lijeka i DMARD-a nije ukazao na razliku u učinkovitosti i sigurnosti kombinacije leflunomida i biološkog lijeka u odnosu na kombinaciju biološkog lijeka i metotreksata (13).

Zaključno, kombinacija leflunomida s jednim od bioloških lijekova usmjerenih na TNF α razumna je i sigurna opcija liječenja reumatoidnog artritisa. Takav način liječenja treba uzeti u obzir onda kada već ustaljeno liječenje leflunomidom nije dovelo do željenih ciljeva. Što se tiče sigurnosti kombinirane primjene leflunomida s biološkim lijekom treba imati na umu iste mjere opreza kao i kod primjene monoterapije navedenih lijekova.

Literatura

1. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sørensen H. i sur. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1513-20.
2. van der Heijde D, Kalden J, Scott D, Smolen J, Strand V. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):737-9.
3. Smolen JS, Emery P, Kalden JR. i sur. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004;71:13-20.
4. Saag KG, Teng GG, Patkar NM. i sur. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;15;59(6):762-84.
5. Kalden JR, Smolen JS, Emery P. i sur. Leflunomide in combination therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004;71:25-30.
6. Combe B. Leflunomide combined with conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73(6):587-90.
7. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM. i sur. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(8):1620-31.
8. Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* (Oxford) 2002;41(6):631-7.
9. Cobo Ibáñez T, Yehia Tayel M, Balsa Criado A, Hernández Sanz A, Martín Mola E. Safety and efficacy of leflunomide and infliximab versus methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2005;44(11):1467-8.
10. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL. i sur. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33(5):865-9.
11. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM i sur. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30(12):2563-2571.
12. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C. i sur. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):732-739.
13. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan 29(epub).

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

RITUXIMAB (MABTHERA®) - LIJEK ZA BOLESNIKE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM S NEADEKVATNIM ODGOVOROM NA TNF INHIBITORE - KADA MIJENJATI TERAPIJU?

RITUXIMAB (MABTHERA®) - TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE TO TNF INHIBITORS - WHEN TO CHANGE THERAPY?

Jadranka Morović-Vergles

Sažetak

B stanice imaju važnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA). U posljednje vrijeme, u RA se primjenjuju biološki lijekovi koji su usmjereni na B limfocite kao ciljane stanice. Prvi iz ove skupine lijekova koji je u kliničkoj primjeni bio je rituximab (RTX).

U 25 do 40% bolesnika liječenih s anti-TNF α lijekovima ne postiže se adekvatan odgovor. Neadekvatno (neučinkovito) liječenje jest ako u bolesnika s RA ne

postignemo remisiju, odnosno nisku aktivnost bolesti. Koje su daljnje opcije liječenja tih bolesnika? Primjena drugog anti-TNF α lijeka ili započinjanje liječenja biološkim lijekom koji ima različit mehanizam djelovanja. Liječenje s rituksimabom bolesnika s RA s perzistentnom aktivnom bolesti unatoč primjeni anti-TNF α lijeka može biti učinkovitije nego liječenje drugim anti-TNF α lijekom.

Ključne riječi

rituksimab, reumatoidni artritis, neadekvatan (neučinkovit) odgovor na liječenje, anti-TNF α lijekovi

Summary

B cells play a critical role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Recently, a number of biological agents that target B cells have been tested as therapies for these conditions. Of this group of agents, the first in clinical use has been rituximab, a chimeric monoclonal antibody that depletes B cells by binding to the CD20 cell-surface antigen.

25-40% of patients treated with a TNF inhibitor fail to achieve adequate response. A treatment response

is inadequate if low disease activity or remission is not achieved. Treatment of patients with inadequate response to TNF inhibitors represents a challenge. What are the options? Switch to another anti-TNF α agent or initiate treatment with a biological agent with a different mechanism of action? In patients with persistent active disease despite anti-TNF α therapy, treatment with rituximab may be more effective than switching to another anti-TNF α .

Key words

rituximab, rheumatoid arthritis, inadequate response, anti-TNF α therapy

Usprkos činjenici da patogeneza reumatoidnog artritisa (RA) nije u potpunosti jasna, zna se da B stanice imaju važnu ulogu u patogenezi (1,2). U posljednje vrijeme, u RA se primjenjuju biološki lijekovi koji su usmjereni na B limfocite kao ciljane stanice. Ovim lijekovima se ili postiže deplecija B limfocita (djelujući na površinski antigen B stanica kao što je to CD 20) ili inhibicija aktivacije B stanica. Prvi iz ove skupine lijekova koji je u kliničkoj primjeni bio je rituximab (RTX), kimerično monoklonsko protutijelo koje dovo-

di do deplecije B limfocita vežući se na površinski antigen B limfocita, na CD20. RTX je kimerično protutijelo koje se sastoji od postojanog dijela ljudskog IgG1 kapa i promjenjivog dijela mišjeg protu-CD20 protutijela. Selektivno uklanja CD20-pozitivne B limfocite na tri načina: komplementom posredovanom razgradnjom limfocita B, stanično posredovanom citotoksičnošću i apoptozom (1,2).

Brojne studije potvrdile su kliničku djelotvornost RTX (u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom)

u bolesnika s refraktornim RA (tj. onih koji nisu odgovorili na liječenje anti-TNF α lijekovima) uz zadovoljavajući sigurnosni profil (3,4). Iz dosadašnjih iskustava koja se osnivaju na rezultatima kliničkih ispitivanja jasno je da RTX u RA djelotvoran. Dokazano je učinkovit u teškim oblicima RA u kojih je izostao učinak klasičnih DMARD-a i/ili anti-TNF α lijekova. Učinak RTX u tih bolesnika dokazan je nizom uvriježenih pokazatelja aktivnosti bolesti (ACR; EULAR-ov) uz prihvatljiv sigurnosni profil.

S obzirom da se RTX primjenjuje nakon neadekvatnosti (neučinkovitosti) DMARD-a i anti-TNF α lijekova, postavlja se pitanje: kako procjenjujemo neadekvatnost (neučinkovitost) primjenjenog lijeka u RA bolesnika?

U procjeni aktivnosti i progresije RA moramo promatrati i objediniti tri komponente: aktivnost bolesti (upalni proces u sklopu bolesti: bol, otekline, ukočenost, biomarkeri), oštećenje zglobova (destruktivni proces u sklopu bolesti: suženje zglobnog prostora, erozije i dr), nesposobnost (posljedice bolesti: oštećenje funkcije i kvalitete života bolesnika). Dakle, kako definirati neadekvatan (neučinkovit) odgovor na primjenjeni lijek u RA bolesnika? Koliko ćemo tolerirati ostatne kliničke aktivnosti bolesti, progresije oštećenja zglobova i oštećenja funkcije?

Smolen i suradnici (5) su utvrdili da bolesnici s niskom aktivnošću bolesti (određivanom SDAI skorom - Simplified Disease Activity Index) imaju manju radiološku progresiju bolesti, mjerenu promjenom u Sharp skoru nakon 54 tjedna liječenja, u odnosu na bolesnike od RA s umjerenom odnosno visokom aktivnosti bolesti. Nadalje, Smolen i suradnici (6) jasno su pokazali da je nesposobnost (mjerena HAQ skorom) održana s radnom nesposobnošću i sljedstveno ekonomskim posljedicama - kako za pojedinca tako i za društvo. Zaključno, definirali su da je neadekvatan (neučinkovit) odgovor na liječenje ako u bolesnika od RA nismo postigli remisiju odnosno nisku aktivnost bolesti (5,6).

Rana dijagnoza RA i čim raniji početak liječenja od izuzetnog je značaja za optimalnu kontrolu bolesti tj. kontrolu progresije i prognozu bolesti, jer je poznato da se oštećenja zglobova javljaju vrlo rano po početku simptoma bolesti (7). Nadalje, brižljivo praćenje aktivnosti bolesti (svaka 3 mjeseca) od posebne je važnosti zbog ciljane terapijske odluke. Neadekvatan (neučinkovit) odgovor na liječenje možemo izreći i na drugi način: umjerena aktivnost bolesti je neadekvatan (neučinkovit) odgovor. Znači bolesnika liječimo učinkovito ako postignemo remisiju ili nisku aktivnost bolesti!

U Hrvatskoj su registrirana četiri biološka lijeka: tri anti-TNF α lijeka (infliksimab, etanercept i adalimumab) koji jesu i RTX koji, za sada, nije na HZZO listi.

U propisivanju anti-TNF α lijekova pridržavamo se preporuka Hrvatskoga reumatološkog druš-

tva HLZ-a (8). Usprkos, poznatog sigurnosnog profila ovih lijekova, valja istaći i moguće nuspojave, primjerice ozbiljne i oportunističke infekcije, tuberkulozu, malignome (uključujući limfome), demijelinizirajuće poremećaje, zatajivanje srca, alergijske reakcije, nastanak autoantitijela i pojavu sindroma nalik lupusu. Nadalje, anti-TNF α lijekovi nisu ni pogodni za sve bolesnike. Kontraindicirani su u onih s aktivnom infekcijom, septičkim artritismom, kongestivnom bolesti srca (NYHA III-IV), u onih s demijelinizirajućom bolesti kao i aktivnom odnosno latentnom tuberkulozom te hepatitisom B.

Poznato je da u oko 30% bolesnika od RA anti-TNF α terapija ne postiže adekvatan (učinkovit) odgovor odnosno gubi djelotvornost tijekom liječenja. Koje su sljedeće terapijske opcije za takve bolesnike? Ili zamjena neadekvatnog (neučinkovitog) anti-TNF α lijeka s drugim anti-TNF α lijekom ili liječenje s biološkim lijekom različitog mehanizma djelovanja. Zamjena drugim anti-TNF α lijekom može biti djelotvorna jer se anti-TNF α lijekovi razlikuju u mehanizmu djelovanja, farmakokinetičkim značajkama i načinu primjene. Međutim, Navarro i suradnici 2006. godine prvi su ukazali u kohorti španjolskih RA bolesnika na smanjenu učinkovitost drugog anti-TNF α lijeka u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na prvi anti-TNF α lijek (9). Naime, samo u 20% bolesnika od RA koji nisu imali adekvatan odgovor na prvi anti-TNF α lijek postignut je dobar odgovor na drugi primjenjeni anti-TNF α , dok je neadekvatni odgovor (umjerena + visoka aktivnost RA) utvrđena u 80% bolesnika (9). Finch i suradnici (10) su u kohorti švicarskih RA bolesnika koji su neadekvatno odgovorili na prvi anti-TNF α lijek utvrdili da je postizanje remisije i niske aktivnosti bolesti (procjenjene DAS28) bilo značajno bolje u bolesnika koji su primili RTX kao drugi biološki lijek od onih koji su primili drugi anti-TNF α lijek (10). Stoga, autori zaključuju da u bolesnika s perzistentno aktivnom bolesti unatoč anti-TNF α terapiji, liječenje s RTX može biti učinkovitije nego liječenje drugim anti-TNF-om (10). Nadalje, treba istaknuti da tijekom praćenja bolesnika od RA liječenih RTX nije uočen nastanak oportunističkih infekcija, niti tuberkuloze. Također, primjena drugog biološkog lijeka u bolesnika liječenih RTX nije udružena s povećanjem učestalosti ozbiljnih infekcija.

Bilo bi neophodno da i RTX bude uvršten na listu HZZO-a, a da Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a razmotri sve mogućnosti i farmakoekonomske aspekte te donese preporuke o liječenju bolesnika od RA u kojih je neadekvatan odgovor na primjenu jednog anti-TNF α lijeka. Nadalje treba razmotriti može li RTX biti prvim lijekom izbora u onih bolesnika u kojih je neadekvatan odgovor na primjenu DMARD-a, a kontraindicirana je primjena anti-TNF α lijekova.

Literatura

1. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;19:246-52.
2. Dörner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol* 2006;33:3-11.
3. 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;52:1830-7.
4. 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;52:287-92.
5. Smolen JS, Chenglong H, van der Heijde D. i sur. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis* 2008;52:1-13.
6. Smolen JS, Han C, van der Heijde D. i sur. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:716-22.
7. Aletaha D, Machold KP, Nell VPK, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologist. Results of a survey. *Rheumatol* 2006;45:1133-39.
8. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2007;54(1):16-19.
9. Navarro F, Reino JG, Marsal S. i sur. Eular response in clinical practice in RA patients treated with one, two or three anti-TNF-alpha agents: Results of an observational, prospective, cohort study in Spain. *Arthritis Rheum* 2006;54:Abstract 873.
10. Finch A, Ciurea A, Brulhart L. i sur. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-23.

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

SIMULTANI UČINAK STRONCIJ RANELATA (OSSEOR®) NA POVEĆANJE KOŠTANE MASE I SMANJENJE KOŠTANE RESORPCIJE

STRONTIUM RANELATE'S (OSSEOR®) DUAL MODE OF ACTION: INCREASING BONE MASS AND DECREASING BONE RESORPTION

Dušanka Martinović Kaliterna

Sažetak

Stroncij ranelat ima jedinstven dvostruki učinak na remodeliranje kosti kroz usporedno povećano stvaranje koštane mase i smanjenu resorpciju kost. Ukupni učinak odražava se u povećanju koštane mase i čvrstoći kosti rezultat čega je smanjen broj vertebralnih i never-

tebralnih prijeloma. Premda ima heterogenu distribuciju, više koncentracije stroncija potvrđene su u mlađim kostima. Višegodišnja primjena stroncija nije pokazala značajnih promjena na razini minerala i kristala kao ni dugotrajno nakupljanje u skeletu.

Ključne riječi

stroncij ranelat, koštana masa, resorpcija kosti, minerali

Summary

Strontium ranelate has unique dual mode of action on bone remodeling through increased bone formation and decreased bone resorption. As a consequence, there is increased bone mass and bone strength, leading to reduced number of vertebral and nonvertebral fractures. Although

strontium bone distribution is heterogeneous, higher concentrations of strontium are found in younger bones. Long term treatment with strontium ranelate does not lead to any change in bone mineral distribution, mineral composition or crystal stability, nor is strontium accumulated in bone.

Key words

strontium ranelate, bone mass, bone resorption, minerals

Snižene razina spolnih hormona, kao i malnutricija značajni su čimbenici osteoporoze u muškaraca i žena (1). Oboje stimuliraju povećanu pregradnju i gubitak koštane mase.

Brojni lijekovi za liječenje osteoporoze danas su nam na raspolaganju, najčešće inhibitori koštane resorpcije kao što su bisfosfonati i selektivni modulatori estrogenskih receptora. Ovi lijekovi inhibiraju osteoklastičku aktivnost te prolongiraju pregradnju kosti (2).

Kod multiplih fraktura u podlozi kojih je osteoporoza rabe se osteoanabolički lijekovi kao što je teriparatid koji stimuliraju koštanu pregradnju i stvaraju novu kost (1).

Potražnja za lijekom koji pozitivno djeluje na odnos između stvaranja i resorpcije kosti te na taj način povećava koštanu masu utjecala je na istraživanja i pojavu lijeka koji je novi kemijski entitet i sadrži stabilni stroncij (3).

Pokazalo se da stroncij ranelat (sol neradioaktivnog stroncija i ranelične kiseline) smanjuje rizik ver-

tebralnih prijeloma i prijeloma kuka u postmenopauzalnih žena, što sugerira učinkovitost u liječenju osteoporoze (4).

U pokusima in vitro je uočeno da stroncij ranelat može povećati stvaranje kosti i smanjiti koštanu resorpciju. U animalnom modelu je histomorfometrijski potvrđeno povećanje parametara pregradnje, broja trabekula i količine osteoida kao i smanjenje parametara koštane resorpcije (5).

U životinja kod kojih je postojao značajan gubitak koštane mase primjena stroncij ranelata je pokazala simultani porast koštane mase i čvrstoće kosti (6).

Oralna primjena stroncij ranelata nije uticala na profil minerala ili sam proces mineralizacije. Također je uočeno da se stroncij ranelat uglavnom absorbira na površinu kosti a samo mali dio biva inkorporiran u kost. Nije uočeno da apsorpcija stroncija mijenja odnose i koheziju mineralnih kristala (7).

Kod ljudi i u animalnom modelu potvrđena je heterogena prisutnost stroncij ranelata u mineralnoj sup-

stanci uz veće koncentracije u novoj naspram stare kosti. Moguće je da je aktivnost stroncij ranelata usmjere-na direktno na stanice kosti ili dijelom indirektno preko stroncija fiksiranog za koštane minerale (7).

Prihvatanje stroncija od strane kristala koštanih minerala je moguće kroz jonsku izmjenu i apsorpciju na površinu kristala ili kroz zamjenu kalcijevih iona za stroncij ione u jediničnim stanicama kristala koje su oformljene tijekom aplikacije stroncija. Budući da je radijus Sr iona veći od radijusa kalcijeva iona postavlja se pitanje može li jonska supstitucija poremetiti kristalizaciju, veličinu i strukturu kristala.

Čvrstoća kosti ne ovisi samo o volumenu koštano g matriksa i mikroarhitekturi već i o stupnju tkivne mineralizacije. U ljudi je oblikovanje kosti stupnjevito zbivanje koje započinje primarnom mineralizacijom: novi matriks se počinje mineralizirati 5-10 dana nakon odlaganja, sekundarna mineralizacija podrazumijeva polaganu maturaciju mineralnih komponenti uz progresivno povećanje mineralnog sadržaja odloženog tijekom prvog zbivanja (1).

U ljudi je proces mineralizacije podlozan brojnim utjecajima tijekom menopauze, ovariektomije i pri kroničnom povećanju parathormona. Antiresorptivne sup-

stance (estrogeni, bisfosfonati) također produžuju period sekundarne mineralizacije u ljudi (1).

Poznato je da stupanj mineralizacije koštano g tkiva snažno utječe na mehaničku otpornost kosti, kao i na koštano g gustoću. Cilj liječenja osteoporoze nije samo sprječavanje gubitaka koštane mase ili interferencija s apatitom u cilju izbjegavanja promjena minerala na razini kristala već i povećanje mehaničke otpornosti kosti u cilju prevencije prijeloma.

Klirens stroncija je različit od klirensa florida koji su se nekad rabili u liječenju osteoporoze. Florida su se dugo zadržavali u kosti zahvaljujući zamjeni iona florida za jodne kristala hidroksiapatita koji podržava stabilnost koštane strukture. Zahvaljujući bržem klirensu stroncija i afinitetu prema mladoj kosti ni nakon višegodišnje terapije nije dokazano prekomjerno nakupljanje stroncija u skeletu. Premda ima heterogenu distribuciju više koncentracije stroncija potvrđene su u mlađim kostima (7).

Stroncij ranelat ima dvostruki učinak na remodeliranje kosti kroz povećano stvaranje koštanih formacija i smanjenje koštane resorpcije. Višegodišnja primjena stroncija nije pokazala značajnih promjena na razini minerala i kristala (8).

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. 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.

4. Koršić M, Giljević Z, Kaštelan D. Stroncij ranelat - nova paradigma za liječenje postmenopauzalne osteoporoze. *Liječ Vjesn* 2006;128:180-182.

5. Delanoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bo-

ne mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906-911.

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, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001 Sep;69(3):121-9.

8. 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.

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

DJELOTVORNOST STRONCIJEVA RANELATA (OSSEOR®) NA PRIJELOME U OSTEOPOROZI

THE EFFICACY OF STRONTIUM RANELATE (OSSEOR®) ON FRACTURES IN OSTEOPOROSIS

Srđan Novak

Sažetak

U radu su prikazana klinička iskustva u liječenju osteoporoze sa stroncijevim ranelatom (Osseor®). Rezultati istraživanja pokazuju da je dokazana učinkovitost stronci-

jeva ranelata (Osseor®) na smanjenje rizika za vertebralne i nevertebralne prijelome, uključujući i kuk u bolesnica s osteopenijom i osteoporozom različite životne dobi.

Ključne riječi

osteoporoza, nevertebralni prijelomi, vertebralni prijelomi, stroncijev ranelat

Summary

The clinical experiences with strontium ranelate (Osseor®) in osteoporosis treatment are presented. Strontium ranelate (Osseor®) has proven efficacy

at the vertebral and nonvertebral levels including patients with osteopenia and osteoporosis regardless of patients age.

Key words

osteoporosis, nonvertebral fracture, vertebral fracture, strontium ranelate

Djelotvornost stroncijeva ranelata (Osseor®) na prevenciju postmenopausalnih osteoporotičnih prijeloma dokazana je u dvije velike placebom kontrolirane kliničke studije koje su uključile ukupno 6740 žena s osteoporozom. Studija SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) za primarni cilj imala je utvrditi djelotvornost lijeka u prevenciji prijeloma kralježaka, a studija TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) djelotvornost u prevenciji perifernih prijeloma (1,2). U oba istraživanja bolesnice su dobivale stroncijev ranelat (Osseor®) 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 primjena stroncijeva ranelata dovela je do smanjenja relativnog rizika (RR) novih prijeloma kralježaka za 41% (p<0,001) u ispitanika s prevalentnim prijelomom kralježka tijekom tri godine u usporedbi s placebom. Lijek se pokazao djelotvoran već nakon godinu dana primjene (smanjenje RR-a za 49%). Klinički znakovi prijeloma kralježka (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 stroncijeva ranelata na prevenciju prijeloma

kralješka potvrđena je i u kliničkom istraživanju TROPOS u kojoj je rizik za vertebralni prijelom bio sekundarni cilj. U skupini bolesnica koje nisu imale prijelom kralješka pri uključanju u istraživanje, relativni rizik prijeloma kralješka bio je smanjen za 45%.

Kombinirani podaci iz SOTI i TOPOS studija pokazali su da je liječenje stroncijevim ranelatom dovelo do smanjenja rizika za vertebralni prijelom za 40% a taj učinak je neovisan od faktora rizika za prijelom kao što su dob, inicijalna BMD i prevalentni prijelomi (3). Stroncijev ranelat je jednako učinkovit u redukciji rizika za prijelom u bolesnika koji nisu imali raniji prijelom i u bolesnica s jednim ili više prijeloma. U ispitanica koje nisu imale raniji prijelom, rizik za vertebrani prijelom je smanjen za 48%, u bolesnica s jednim prevalentnim prijelomom kod uključanja za 45%, dok je u onih s dva ili više prijeloma taj rizik smanjen za 33%. Zajednička analiza ispitanica s osteoporozom lumbalne kralježnice i/ili vrata bedrene kosti bez prevalentnog 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 stroncijev ranelat (3).

Analiza bolesnica starijih od 80 godina iz oba klinička istraživanja koje su uzimale stroncijev ranelat ti-

jekom tri godine pokazala je smanjenje rizika od prijeloma kralješka za 32% u odnosu na placebo. U skupini iznad 80 godina, stroncijev ranelat je jedini lijek s dokazanom učinkovitosti na smanjenje vertebralnih i nevertebralnih prijeloma tijekom 5 godina (4). U mlađih bolesnica (50-65 godina) stroncijev ranelat je smanjio rizik za vertebralne prijelome za 47% (5). Ti podaci govore za izrazito široki spektar bolesnica u kojih je dokazan protuprijelomni učinak stroncijeva ranelata; od mlađih postmenopauzalnih žena s osteopenijom do starijih žena s osteoporozom.

Djelotvornost stroncijeva 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 (dob iznad 74 godine i BMD vrata bedrene kosti T-3,0 smanjenje RR-a za prijelome bilo je čak 36% tijekom tri godine (2).

Podaci iz produžetaka studija TROPOS i SOTI na 5 godina ukazuju da je stroncijev ranelat jedini lijek koji ima dokazanu učinkovitost u sprječavanju prijeloma kralježaka te perifernih prijeloma uključujući i prijelome kuka i to za 43% u trajanju više od 5 godina (6).

Objektive studije su produžene za daljnje 3 godine *open label* praćenja tako da danas imamo dostupne podatke za 8 godina. Iz tih podataka razvidno je da je kumulativni rizik za prijelome usporediv između prve 3 i zadnje 3 godine što govori u prilog dugo zadržanog protuprijelomnog učinka (7).

Objektive 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 stroncijeva ranelata (1,2). U *post-hoc* analizi žena u kojih je provedena trogodišnja terapija stroncijevim ranelatom pokazalo se da je povećanje BMD-a vrata femura u pozitivnoj korelaciji sa smanjenjem incidencije prijeloma kuka (8).

Ponašanje biljega koštane pregradnje u kliničkim studijama sa stroncijevim 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 stroncijev 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 (1,2).

Europske smjernice za dijagnozu i liječenje osteoporoze u postmenopauzalnih žena navode stroncijev ranelat kao lijek izbora za prevenciju osteoporotičnih vertebralnih prijeloma u visokorizičnih bolesnika te prevenciju prijeloma kuka u osteoporotičnih bolesnika s i bez prijeloma (9).

Post-hoc analiza podataka iz SOTI i TROPOS studija dala nam je i vrlo zanimljive podatke o utjecaju stroncijeva ranelata na osteoartritis. U sličini koja je primala stroncijev ranelat RR za pogoršanje ukupnog osteoartritisa kralježnice smanjen je za 42% u odnosu na placebo, a značajnije veći broj žena koje su liječene stroncijevim ranelatom zabilježilo je poboljšanje u stupnju križbolje (10).

Stroncijev ranelat se uzima jednom dnevno, rastopljen u čaši vode, najbolje prije spavanja. Izuzetno dobro se 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. U vrlo rijetkim slučajevima zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti i ukoliko se primijete simptomi preosjetljivosti lijek treba odmah prestati uzimati.

Zaključno, stroncijev ranelat je jedinstven lijek za liječenje osteoporoze koji zbog svojih osteoanaboličkih i antiresorptivnih svojstava kontinuirano izgrađuje kost uz istovremeno usporenje koštane razgradnje. Studije SOTI i TROPOS te njihovi produžeci potvrđuju da stroncijev ranelat ima rani i održani učinak na sprečavanje prijeloma, kako vertebralnih tako i nevertebralnih uključujući i kuk, a učinkovitost je dokazana u širokom rasponu bolesnika, kako u odnosu na dob tako i u odnosu na težinu osteoporoze.

Literatura

1. 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.

2. 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.

3. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J. i sur. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate

in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Min Res* 2006; 21(4):536-542.

4. Seeman E, Vellas B, Nenhamou C. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Min Res* 2006;21(7):1113-1120.

5. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008 Aug 19. (Epub)

6. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, Bruyere O. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007 Feb;61(2):324-8.
7. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Jul;47(Suppl 4):20-22.
8. Bruyère O, Roux C, Badurski J. i sur. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin* 2007 Dec;23(12):3041-5.
9. Kanis JA, Burlet N, Cooper C. i sur. (ESCEO) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(4):399-428.
10. Bruyère O, Delferrière D, Roux C. i sur. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335-339.

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

RAZLIKE MEĐU BISFOSFONATIMA
- SPECIFIČNOSTI RISEDRONATA (ACTONEL®)
DIFFERENCES AMONG BISFOSFONATES
- SPECIFICITY OF RISEDRONATE (ACTONEL®)

Zlatko Giljević

Sažetak

Bisfosfonati, zlatni standard u terapijskim opcijama za liječenje osteoporoze, inhibiraju razgradnju kosti s relativno malo nuspojava. Rezultat je široka primjena u prevenciji i liječenju osteoporoze. Postoje jasne biokemijske i farmakološke razlike u skupini bisfosfonata. Risedronat se odlikuje relativno umjerenim afinitetom za hidroksiapatit i jakom inhibicijom ključnog enzima farnezil pirofosfat sintetaze (FPPS)

u mevalonskom putu. Risedronat (Actonel®) prevencija vertebralne i nevertebralne prijeloma već nakon 6 mjeseci liječenja. Kliničkim ispitivanjima i opservacijskim ispitivanjima dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka i smanjenje rizika od prijeloma kuka. Bolesnici su značajno češće izabirali lijek koji ima pouzdanije dokaze o antifraktornoj učinkovitosti, u odnosu na način primjene.

Ključne riječi

bisfosfonati, risedronat

Summary

Bisphosphonates, a gold standard in therapeutic options for the management of osteoporosis, inhibit bone resorption with relatively few side effects. As a result, they are widely used for the prevention and treatment of osteoporosis. There are clear biochemical and pharmacological differences among bisphosphonates group. Risedronate has moderate mineral binding and has a higher inhibition of a

key branch-point enzyme farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) in the mevalonate pathway. Risedronate (Actonel®) prevents vertebral and nonvertebral fractures as early as at 6 months of treatment. Clinical trials and observational trials have proved risk reduction of vertebral and hip fractures. Patients remarkably preferred therapy with a proven antifracture efficacy over a dosage frequency.

Key words

bisphosphonates, risedronate

Uvod

Osteoporoza nastaje kao rezultat kumulativnog učinka pojačane razgradnje kosti u odnosu na njenu razgradnju. Bisfosfonati spadaju u skupinu antiresorptivnih lijekova, a predstavljaju zlatni standard u terapijskim opcijama za liječenje osteoporoze zbog vrlo jake inhibicije razgradnje kosti uz relativno malo nuspojava. Vrlo dobar antifraktorni učinak rezultirao je širokom primjenom u prevenciji i liječenju osteoporoze.

Iako većina liječnika smatra da je to skupina s istim učinkom, danas je jasno da među njima postoje vrlo jasne biokemijske i farmakološke razlike. U kemijskoj strukturi bisfosfonata nalazimo dvije fosfatne skupine (po čemu su i dobili ime) koje djeluju kao "udica za kost" i ključne su

osnovne osobine bisfosfonata. R1 je hidroksilna skupina koja se veže na kost putem kalcija, a R2 skupina određuje antiresorptivnu sposobnost i utječe na vezanja za mineral kosti. S obzirom na strukturu bisfosfonati se dijele na jednostavne tj. one koji ne sadrže dušik i već su opseletna skupina, te na bisfosfonate koji sadrže dušik i predstavljaju klinički važne bisfosfonate. U alkilirane spadaju pamidronat, alendronat i ibandronat, a u heterocikličke spadaju risedronat i zoledronat. Po samoj logici stvari različita kemijska struktura utječe na različita fizikalno-kemijska svojstva bisfosfonata na molekularnoj razini. Dvije su osnovne osobine odgovorne za antiresorpcijsku aktivnost aminobisfosfonata, a to je afinitet za mineral kosti i

vezanje i inhibicija osteoklastnog enzima. Svaki bisfosfonat ima drugačiju kombinaciju afiniteta za mineral kosti (hidroksiapatit) te sposobnosti vezanja i inhibicije ciljnog osteoklastnog enzima farnesil pirofosfat sintetaze (FPPS), koji je odgovoran za prenilaciju proteina u osteoklastu što dovodi do nepravilne stanične signalizacije, inaktivacije i apoptoze osteoklasta. Bisfosfonati s relativno slabijim afinitetom (npr. risedronat) se absorbiraju na mjestima visoke pregradnje, lakše se otpuštaju i imaju bolji "reuptake" odnosno bolje se distribuiraju u kosti. Bisfosfonati s relativno jačim afinitetom (npr. alendronat, zolendronat) absorbiraju se na mjestima visoke pregradnje, slabije se

otpuštaju i imaju slabi "reuptake" odnosno slabije se distribuiraju u kosti. Jačinu afiniteta vezanja za hidroksiapatit određuje kut vodikove veze koji je za alendronat i zolendronat veći odnosno oko 125°, dok je u risedronatu taj kut manji od 125°. Veća sposobnost inhibicije enzima FPPS izravno određuje antifraktorni profil bisfosfonata. Rigidni piridinski prsten omogućava risedronatu stvaranje čvrstih vodikovih veza u aktivnom centru FPPS-a. Afinitet za hidroksiapatit uvjetuje distribuciju lijeka u kosti, njegovu dostupnost, a time i početak djelovanja. Razlike na molekularnoj razini mogu objasniti različite kliničke učinke bisfosfonata (1).

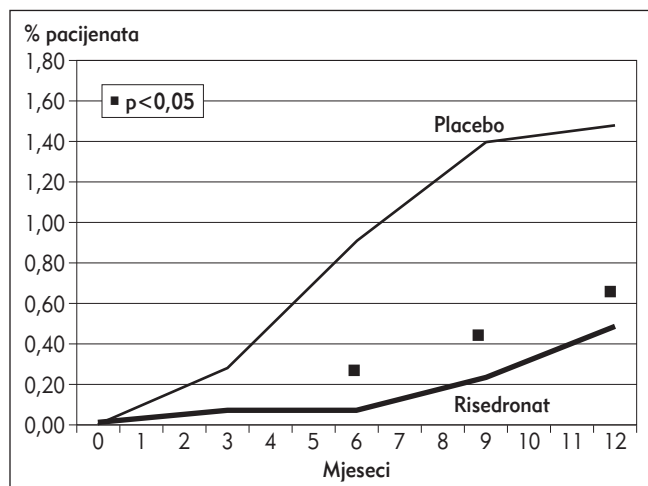
Risedronat

Risedronat se odlikuje relativno umjerenim afinitetom za hidroksiapatit što bi moglo biti uzrokom rav-

nomjernije distribucije lijeka u kosti kao i njegove bolje dostupnosti. Risedronat također ima jaku sposobnost in-

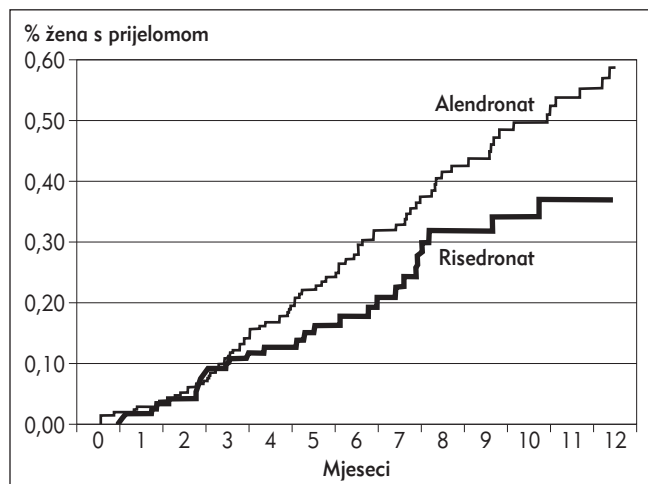
Slika 1. Učestalost kliničkih vertebralnih prijeloma u prvoj godini VERT studija

Figure 1. Frequency of clinical vertebral fractures during the first year of VERT study



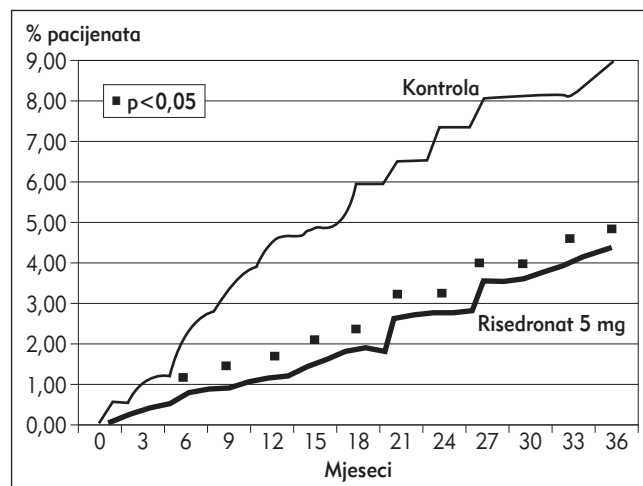
Slika 3. Kumulativna učestalost prijeloma vrata bedrene kosti u bolesnika liječenih alendronatom i risedronatom tijekom 1 godine

Figure 3. Cumulative frequency of femur neck fractures in patients treated with alendronate and risedronate during one year



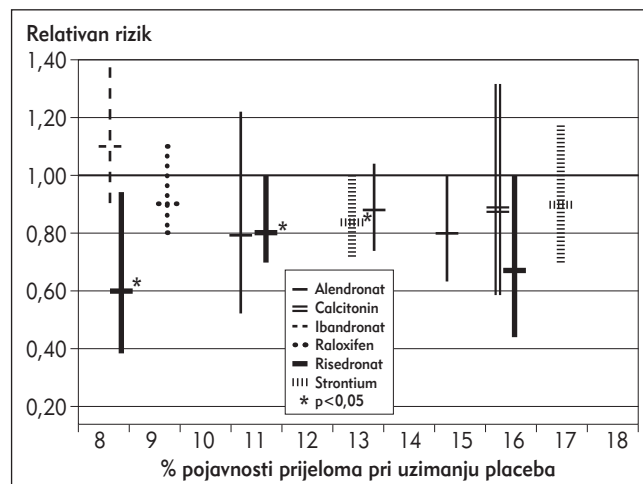
Slika 2. Učestalost novih nevertebralnih prijeloma u bolesnika na placebo i risedronatu tijekom 3 godine liječenja

Figure 2. Frequency of new nonvertebral fractures in patients using placebo and risedronate during three years of therapy



Slika 4. Rezultati metaanalize 11 randomiziranih, placebo kontroliranih, kliničkih studija na učinkovitost za nevertebralne prijelome u odnosu na placebo

Figure 4. Results of metaanalysis of 11 randomized, placebo controlled, clinical studies on efficacy on nonvertebral fractures compared to placebo



hibicije enzima FPPS što ga čini jakim anti-resorptivnim lijekom (1). Kliničke studije potvrđuju značajan učinak risedronata (Actonel) u prevenciji vertebralnih i nevertebralnih prijeloma već nakon 6 mjeseci liječenja (slika 1 i slika 2) (2-5).

Prevencija prijeloma vrata bedrene kosti dokazana je randomiziranim kliničkim ispitivanjem HIP, a rana zaštita od prijeloma kuka upotpunjena je rezultatima najvećeg opservacijskog ispitivanja REAL (6-7). Rezultati su pokazali 43% smanjenje učestalosti prijeloma vrata bedrene kosti nakon 12 mjeseci liječenja risedronatom, u odnosu na alendronat (slika 3) (7).

Većina bisfosfonata imaju dobar antifraktorni učinak na vertebralne prijelome, a razlikuju se u sprječavanju ne-

vertebralnih prijeloma. Prema opće prihvaćenoj metaanalizi 11 randomiziranih, prospektivnih, placebo kontroliranih kliničkih studija risedronat ima najjače dokaze (VERT-NA i HIP) za liječenje nevertebralnih prijeloma (slika 4) (8).

Risedronat je snažni anti-resorptivni lijek, no među bisfosfonatima najmanje suprimira koštanu pregradnju (56%) u odnosu na ibandronat i alendronat (70-75%). Naime, dugotrajna primjena bisfosfonata ima za rizik prekomjernu supresiju koštane pregradnje, a prema pre-kliničkim studijama to može ometati popravak mikrofraktura s povećanim rizikom prijeloma (9).

Bolesnici su značajno češće izabirali lijek koji ima pouzdanije dokaze o učinkovitosti, u odnosu na način primjene (10).

Zaključak

U skupini anti-resorptivnih lijekova bisfosfonati predstavljaju zlatni standard u liječenju osteoporoze, no značajno se razlikuju u kemijskim, biokemijskim i farmakološkim osobinama. Jedinstveni profil svakog bisfosfonata objašnjava važne kliničke razlike kao što su brzina nastupanja antifraktornog učinka, razlika antifraktornog učinka u različitim dijelovima skele-

ta (vertebralni i nevertebralni prijelomi), jačinu i duljinu supresije koštane pregradnje. Prema navedenim karakteristikama možemo reći da se risedronat (Actonel®) izdvaja brzim učinkom djelovanja, vrlo dobrim sigurnosnim profilom i najpotpunijim EBM dokazima djelovanja na smanjenje rizika od prijeloma i kralježnice i kuka.

Literatura

1. Russell R, Graham G, Xia Z, Dunford JE. et al. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Ann NY Acad Sci* 2007;1117:209-257.
2. Roux C, Seeman E, Eastell R. et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;3:433-439.
3. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH. et al. Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
4. Harrington JT, Ste-Marie JLG, Brandi ML. et al. Risedronate Rapidly Reduces the Risk for Nonvertebral Fractures in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129-135.
5. Harris ST, Nelson B, Watts NB, Genant HK. et al. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal

Osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-1352.

6. Mc Clung MR, Geusens P, Miller PD. et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *NEJM* 2001;344:333-340.

7. 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 alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 2007;18:25-34.

8. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporosis Int* 2005;16:1291-1298.

9. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *JCEM* 2005;90(3):1897-1899.

10. Keen R, Jodar E, Iolascon G. et al. European women's preference for osteoporosis treatment: influence of clinical effectiveness and dosing frequency. *Curr Med Res Opin* 2006;22,12, 2375-2381.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

DIKLOFENAK BRZOG DJELOVANJA (DICLORAPID®) POŠTEDAN ZA ŽELUDAC

DICLOFENAC OF RAPID EFFECT (DICLORAPID®) WITH BETTER GASTRIC TOLERABILITY

Simeon Grazio

Sažetak

U radu je prikazan diklofenak brzog djelovanja (Diclorapid®) koji je pošten za želudac.

Ključne riječi

NSAR, diklofenak brzog djelovanja, podnošljivost

Summary

The diclofenac of rapid effect (Diclorapid®) that has better gastric tolerability is presented.

Key words

NSAID, diclofenac of rapid effect, podnošljivost

Diklofenak {2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenilacetat} je derivat fenilacetične kiseline. Farmakološki, on je prototip nesteroidnog antireumatika (NSAR), s potentnom inhibicijom sinteze prostaglandina. Razvijen je kao antireumatski lijek u ranim 1970-tim, pa se više od 30 godina rabi u liječenju različitih mišićnokoštanih bolesti i poremećaja, drugih bolnih stanja i febriliteta (1). Diklofenak je registriran u velikoj većini europskih i mnogim neeuropskim zemljama.

Farmakološke i kliničke osobine, kao i klinička primjena diklofenaka su dobro poznate. U velikom broju publikacija, uključivo i brojne pregledne članke i standardnu literaturu, opisani su farmakotoksikološki i klinički učinci diklofenaka (2).

Ukratko, nakon peroralne primjene i resorpcije iz probavnog trakta, diklofenak se u visokom postotku veže za plazmatske albumine. Značajni dio lijeka se zadržava u sinovijskoj tekućini, koja je predloženo ciljno mjesto djelovanja nesteroidnih antireumatika. Lijek se iz organizma pretežito eliminira nakon biotransformacije u konjugirane glukuronide i sulfatne metabolite putem urina, a manjim dijelom putem žuči. Izlučivanje konjugata je u svezi s renalnom funkcijom, pa njihova akumulacija nastupa u terminalnoj fazi zatajenja bubrega. Međutim, nema razlike u akumulaciji konjugiranih metabolita između mladih i starih osoba, te u najvećeg broja bolesnika, uključivo i onih s različitim bolestima

i stanjima (npr. reumatoidni artritis ili bolest jetre) prilagodba doze lijeka nije potrebna (3,4).

Svoj protuupalni učinak nesteroidni antireumatici ostvaruju inhibicijom prostaglandin G/H sintetaze ili ciklooksigenaze (COX), enzima koji katalizira prijetvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine i tromboksan. Dvije su osnovne izoforme COX enzima: konstitutivni COX-1 i inducibilni COX-2. Prema selektivnosti djelovanja na COX enzime, općenito, razlikujemo neselektivne nesteroidne antireumatike i one koji pretežito ili selektivno blokiraju COX-2, iako se glede tog učinka, zapravo, radi o kontinuumu. Diklofenak spada u skupinu nesteroidnih antireumatika s 5-50 puta većom inhibicijom COX-2 u odnosu na COX-1 enzim, odnosno on je u skupini između neselektivnih i vrlo selektivnih inhibitora COX-2 enzima (5). Neki noviji radovi govore u prilog inhibicije ekspresije molekula stanične adhezije, odnosno direktnog sprječavanja aktivacije i funkcije neutrofila i aktivnosti fosfolipaze C, što su dodatni mehanizmi protuupalnog i analgetskog djelovanja (6). Izraženi analgetski učinak diklofenaka je, dijelom, rezultat smanjenja upale i periferene senzitivacije, a napose sniženja praga podražaja za polimodalne receptore (6). Stoga, su klinički učinci u liječenju muskuloskeletnih bolesti i ozljeda posljedica kombiniranog protuupalnog i analgetskog djelovanja.

Diklofenak smanjuje bol, zakočenost i poboljšavaju funkciju u bolesnika s reumatskim bolestima (1,2,7).

Njegova učinkovitost u liječenju osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa ili akutnog uričnog artritisa je usporediva s drugim uobičajeno korištenim nesteroidnim antireumaticima (8-18). Djelovanje diklofenaka na sinoviju u bolesnika s reumatoidnim artritisom je proučena uz uporabu MR. U dvostruko slijepoj s placebom kontroliranoj studiji u bolesnika koji su liječenu diklofenakom zamijećena ja redukcija volumena sinovije. To upućuje na njegov direktan učinak na primarno mjesto upale u reumatoidnom artritisu i objašnjava dobar učinak, napose u početku bolesti (19).

U tri randomizirane studije je pokazano da je liječenje boli učinkovitije primjenom nesteroidnih antireumatika u odnosu na jednostavne neopioidne analgetike (20-22). Superiornost nesteroidnih antireumatika prema paracetamolu glede boli i funkcijskog indeksa pokazali su i rezultati sistematskom pregleda u okviru Cochrane skupine (23).

Promjenom oblika lijeka možemo utjecati na brzinu početka njegovog djelovanja, njegovu maksimalnu koncentraciju u serumu i u ciljnim tkivima, što se translata na brzinu i jačinu djelovanja, a važno je i za nuspojave. Kapsule s želučano otpornim peletama koje sadrže aktivnu supstanciju su osmišljenje u cilju otpuštanja lijeka u dvanaestniku, umjesto u samom želucu, čime se izbjegava lokalno oštećenje sluznice.

U usporednim studijama ispitana je bioraspodijeljenost jedne doze diklofenaka 75 mg u obliku želučano-otpornih kapsula s peletama u odnosu na druge peroralne pripravke diklofenaka (24).

U međusobno-ukrižnoj studiji na 16 zdravih dobrovoljaca bioraspodijeljenost (mjerena validiranom i specifičnom HPLC metodom) takve formulacije je bila viša u odnosu na dvije formulacije (tvrde želatinozne kapsule s diklofenak rezinatom i disperzivne tablete s diklofenakom) a usporediv s "enteric"-obloženim tabletama. Nakon peroralne primjene većine peroralnih formulacija, uključivo i standardne gastrozistentne tablete vršna se koncentracija lijeka postiže za 1,8-2 sata. U slučaju želučano-otpornih tableta s peletama maksimalna serumska koncentracija se postiže već nakon 0,8 sati (slično kao kod intramuskularnih injekcija). Brža stopa apsorpcije ima povoljne terapijske implikacije u akutnim stanjima u kojima je potreban brzi protupalni odnosno analgetski učinak lijeka.

Wagenitz i sur. su usporedili učinkovitost i podnošljivost dviju formulacija diklofenaka za peroralnu primjenu s postupnim otpuštanjem: formulaciju s peletama (SR-CAP) i standardnu formulaciju (SR-TAB) u dozi od 100 mg. Na uzorku od po 105 ispitanika u svakoj skupini nađeno je da je nakon 14 dana smanjenje boli u skupini SR-CAP (mjereno na VAS) bilo $44,4 \pm 18,5$ mm a u SR-TAB skupini $41,2 \pm 19,8$ mm (per prorocol pupulation). Nalaz je bio usporediv i za ITT populaciju. Postojao je

trend prema boljoj podnošljivosti za SR-CAP formulaciju ($0,6 \pm 0,68$) prema SR-TAB ($0,9 \pm 1,0$) mjereno VRS-om (Verbal Rating Scale) ($p=0,063$) (25).

Važno je uravnotežiti pozitivne učinke lijeka s potencijalnim nuspojavama, napose u starijih bolesnika. Klinički najznačajnije nuspojave se odnose na oštećenje sluznice probavnog trakta i s tim povezane moguće implikacije. Druge, klinički značajne, ali manje dobro karakterizirane, nuspojave su kardiovaskularne. Čini se da su potonje nešto više uz primjenu COX-2 selektivnih nesteroidnih antireumatika, iako se razlike između nesteroidnih antireumatika ne odnose samo na stupanj selektivnosti djelovanja na COX-2 (26,27). Prema rezultatima recentnog sistematskog pregleda povišenje krvog tlaka u studijama s neselektivnim nesteroidnim antireumaticima je različito za različite lijekove, a rezultati promjene vrijednosti prema početnoj za diklofenak su slični onima placeba (sistolički RR-0,46;95%CI-1,48, 0,56, dijastolički RR-0,56;95%CI-1,19, 0,07) (28). Diklofenak ne blokira inhibiciju agregacije trombocita postignutu primjenom acetilsalicilne kiseline (29). Strukturne kemijske promjene i poluživot pojedinog lijeka mogu, dijelom, objasniti razlike u rizicima za nuspojave pojedinih nesteroidnih antireumatika. Objasnjenje mogu biti i posebnosti biodistribucije i metabolizma, kakve pokazuje i diklofenak. Lijek se nakuplja i perzistira na mjestu upale, a brzo se otpušta iz središnjih odjeljaka tijela (kv, krvne žile, srce, bubrezi), koji su moguća mjesta nuspojava (30). Kapsule sa želučano-otpornim peletama koje sadrže aktivnu supstanciju osiguravaju otpuštanje lijeka u duodenumu, a ne samo u želucu, čime se izbjegava lokalno oštećenje sluznice.

Izbor nesteroidnog antireumatika je vrlo složen i svakom se bolesniku treba pristupiti individualno. Elementi o kojima treba voditi računa pri izboru uključuju: indikaciju, učinkovitost, nuspojave, cijenu lijeka, suradljivost, bolesnikovo iskustvo i sklonost, te liječnikovo iskustvo i sklonost. Načelno, suradljivost je bolja kod manjeg dnevnog doziranja, iako je duži poluvijek života u tijelu nepovoljniji za eventualne nuspojave (31). Svakako je potrebno identificirati visokorizične bolesnike, bolesnike odgovarajuće pratiti, a sve u cilju ostvarenja učinkovite uporabe lijeka i minimiziranja bolesti i stanja povezanih s njihovom uporabom.

Zaključno, diklofenak je učinkovit u svim indikacijama tipičnima za nesteroidne antireumatike, ima povoljan odnos COX-2/COX-1 inhibicije, s njegovom primjenom postoji dugotrajno iskustvo, a ima i vrlo prihvatljiv odnos troškova i dobiti. Diklofenak brzog djelovanja sa želučano-otpornim peletama koje sadrže aktivnu tvar (Diclorapid®) pruža novu mogućnost u liječenju bolnih i upalnih stanja povezanih s artritičkim stanjima (reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozantni spondilitis, akutni urični artritis), drugim akutnim mišić-

no-koštanim poremećajima (periartritis, tendinitis, tenosinovitis, burzitis) te u liječenju drugih posttraumatskih oteknuća ili upale, kada je potreban brz i snažan učinak.

Doziranje diklofenaka ovisi o težini simptoma, odnosno kliničkog stanja, a kreće se između 75-150 mg na dan podijeljeno u 1-2 doze, bolje uz obroke.

Literatura

1. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE. i sur. Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980;20:24-48.
2. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988;35:244-85.
3. Small RE. Diclofenac sodium. *Clin Pharm* 1989;8:545-58.
4. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insight and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:184-213.
5. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7563-8.
6. Dugowson CE, Gnanashanmugam P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006;17:347-54.
7. Weisman MH. Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986;8:427-38.
8. Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A. i sur. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1993;20:999-1004.
9. Marcolongo R, Giordano N, Mattara L, Leonardini G, Lavezzari M, Gruni G, Mandelli V. A short-term, double-blind comparison between indoprofen and diclofenac in osteoarthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1983;6:201-8.
10. Brooks PM, Hill W, Geddes R. Diclofenac and ibuprofen in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Med J Aust* 1980;1:29-30.
11. Siegmeth W, Noyelle RM. Night pain and morning stiffness in osteoarthritis: a crossover study of flurbiprofen and diclofenac sodium. *J Int Med Res* 1988;16:182-8.
12. Gerecz-Simon E, Soper WY, Kean WF, Rooney PJ, Tugwell P, Buchanan WW. A controlled comparison of piroxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9:229-34.
13. Kajander A, Martio J. Diclofenac sodium (Voltaren) and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative double-blind study. *Scand J Rheumatol* 1978;22(Suppl):57-62.
14. Kolodny AL. Two double blind trials of diclofenac sodium with aspirin and with naproxen in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1205-11.
15. Shi W, Wang YM, Li LS. i sur. Safety and efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a six-month randomized study. *Clin Drug Investig* 2004;24:89-101.
16. Calabro JJ. Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986;80:58-63.
17. Khan MA. A double blind comparison of diclofenac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1987;14:118-23.
18. Sieper J, Klopsch T, Richter M. i sur. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
19. Quinn MA, Conaghan PG, Green M. i sur. NSAIDs reduce synovial volume in early RA: a double-blind randomised MRI study. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl):S226.
20. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Treatment of knee osteoarthritis: relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a nonsteroidal antiinflammatory drug or pure analgesic. *J Rheum* 1992;19:1950-4.
21. Pincus T, Koch GG, Sokka T. i sur. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587-98.
22. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163:169-78.
23. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD004257.
24. Walter K, von Nieciecki A. Relative bioavailability of diclofenac after a single administration of a new multiple-unit formulation of enteric coated pills. *Arzneimittelforschung* 2001;51:643-50.
25. Wagenitz A, Mueller EA, Frentzel A, Cambon N. Comparative efficacy and tolerability of two sustained-release formulations of diclofenac: results of a double-blind, randomised study in patients with osteoar-

thritis and a reappraisal of diclofenac's use in this patient population. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1957-66.

26. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN. i sur. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-13.

27. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV. i sur. Cardiovascular outcomes in high risk patients effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2395-404.

28. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC. i sur. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.

29. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2985-95.

30. Pincus T, Koch G, Lei H. i sur. Patient preference for placebo, acetaminophen or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomized placebo-controlled cross-over clinical trials in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931-939.

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

MELOSIKAM - RAVNOTEŽA UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI MELOXICAM - THE BALANCE OF EFFICACY AND SAFETY

Jadranka Morović-Vergles

Sažetak

Nesteroidni antireumatici (NSAR) osnovni su lijekovi koji se rabe za suzbijanje boli, upale i snižavanje tjelesne temperature. NSAR su velika heterogena skupina lijekova,

često kemijski nisu srodni, ali su sličnog učinka i nuspojava. Melosikam je selektivni COX-2 inhibitor, povoljnog gastrointestinalnog i tromboemboličkog sigurnosnog profila.

Ključne riječi

nesteroidni antireumatici (NSAR), melosikam, sigurnosni profil

Summary

NSAIDs remain the principal pharmacological agents used for symptom relief in patients with rheumatic disease. They represent the largest single group of drugs used worldwide. Given the large number of available NSAIDs, it is unsurprising that some differences exist among them with regard to me-

chanism of action, pharmacokinetics, and tolerability. How these differences affect the overall risks and benefits of treatment continues to be examined in clinical trials. Meloxicam is COX-2 selective NSAID with favourable gastrointestinal and thromboembolic safety profile.

Key words

NSAID, meloxicam, safety profile

Svi nesteroidni antireumatici (NSAR), uključujući koksibe - specifične inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2), smanjuju bol, djeluju protuupalno i snižuju povišenu tjelesnu temperaturu. To je heterogena skupina lijekova često kemijski nesrodnih koji imaju zajednički farmakološki učinak - blokadu sinteze prostaglandina (PG) (1). NSAR blokiraju enzim COX koji prevodi arahidonsku kiselinu u tromboksan i druge PG. COX-1 i COX-2 su dvije izoforme koje imaju različite značajke što rezultira različitim patofiziološkim učincima. COX-1 izoforma je konstitutivna u mnogim tkivima i bitna u održavanju normalnih fizioloških procesa, uključujući zaštitu sluznice probavnog sustava. COX-2 izoforma nije uvijek prisutna, može biti inducirana upalnim čimbenicima, što rezultira povećanim stvaranjem PG na mjestu upale. U trombocitima, COX-1 prevodi arahidonsku kiselinu u tromboksan-A₂, a COX-2 u prostaglandin I₂. Dakle, COX-1 potiče, dok COX-2 inhibira agregaciju trombocita i uzrokuje vazodilataciju. Tako je za homeostazu trombocita potrebna i COX-1 i COX-2 izoforma ciklooksigenaze (2). Inhibicijom COX-1 dolazi do oštećenja obrane sluznice što povećava rizik od vrijeđa i drugih komplikacija probavnog sustava. Nadalje,

inhibicija COX-1 može povećati stvaranje leukotrijena u astmatskim plućima uzrokujući bronhokonstrikciju. Inhibicija COX-2 uzrokuje protuupalno djelovanje. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom inhibicija COX-2 može dovesti do sniženja glomerulske filtracije i reapsorpcije Na⁺ sa sljedstvenom pojavom edema i povišenja krvnog tlaka. Selektivnom inhibicijom COX-2 smanjuje se stvaranje PG I₂ što može rezultirati protrombotičkim učinkom.

Općenito, većina nuspojava NSAR (prvenstveno gastrointestinalnih i respiratornih) nastaju zbog blokada COX-1, dok njihov protuupalni učinak nastaje zbog inhibicije COX-2. Tradicionalni neselektivni NSAR djeluju i na COX-1 i COX-2, dok COX-2 selektivni NSAR selektivno inhibiraju COX-2. Melosikam je selektivni COX-2 inhibitor.

Gastrointestinalne komplikacije su najčešća nuspojava NSAR. Procjenjuje se da će 15-30% osoba koje kronično uzimaju NSAR razviti vrijeđ. U SAD, NSAR-ovisne GI komplikacije odgovorne su za više od 107,000 hospitalizacija i 16,500 smrti godišnje (2,3).

Za melosikam, selektivni COX-2 inhibitor, koji je dokazano učinkovit u bolesnika od osteoartritisa,

reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa izuzetno je važno bilo procijeniti sigurnosni profil. Singh i suradnici analizirajući podatke od 24.196 bolesnika u 28 ispitivanja od kojih je 13.118 primalo meloksikam (10.158 bolesnika 7,5 mg dnevno, a 2.960 15 mg dnevno), 5.283 bolesnika diklofenak 100 mg, a 181 bolesnik 150 mg dnevno, 5.371 liječeno piroksikamom u dozi od 20 mg i 243 bolesnika naproksenom 500 mg 2 puta dnevno utvrdili su da meloksikam ima povoljan gastrointestinalni i tromboembolički sigurnosni profil (4). Naime, bolesnici koji su primali 7,5 mg meloksikama dnevno imali su rizik od 0,03% za ozbiljne nuspojave u gornjem probavnom sustavu što je statistički značaj-

no niži rizik od onog u bolesnika koji su primali diklofenak, naproksen ili piroksikam ($p < 0,02$). Pri primjeni meloksikama u dozi od 15 mg dnevno rizik se značajno razlikovao samo u usporedbi s piroksikamom ($p = 0,03$). Rizik od tromboemboličkih događaja u bolesnika koji su primali meloksikam bilo u dozi od 7,5 ili 15 mg dnevno bio je niži nego u onih liječenih diklofenakom, ali podjednak s onima na piroksikamu i naproksenu (4).

Zaključno može se istaći da je meloksikam dokazano učinkovit, zbog jednodnevne primjene izrazito pogodan za bolesnike, osim u tabletama dostupan i za parenteralnu primjenu te dobrog sigurnosnog profila (4,5).

Literatura

1. Brooks P, Emery 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. Sigh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999;26(suppl):18-24.
3. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105 (suppl)31S-38S.
4. Sigh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious Upper Gastrointestinal and Cardiovascular Thromboembolic Complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117:100-6.
5. Degner F, Sigmund R, Zeidler H. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin Therapeut* 2000;22:400-9.

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice
Gajeva 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

VRIJEDNOST ULTRAZVUČNE DIJAGNOSTIKE U PRAĆENJU I DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI ARTRITISA

THE VALUE OF ULTRASOUND IN MONITORING AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ARTHRITIS

Stanko Belina ♦ Rajko Pavlović ♦ Darija Granec

Ultrazvuk u modernoj dijagnostici bolesti lokomotornog sustava sve više postaje nezaobilaznom dijagnostičkom metodom. Relativno je dostupan i jeftin, a važne su mu prednosti mogućnost pregleda u realnom vremenu kao i učestale kontrole zbog njegove neinvazivnosti. Prvo prospektivno dugoročno sedmogodišnje komparativno istraživanje regresije sinovitisa u reumatoidnog artritisa (RA) zglobova prstiju uspoređujući nalaze konvencionalne radiologije (KR), ultrazvučnih nalaza (UZ) i nalaza magnetne rezonancije (MR) je dokazalo da su UZV i MR bolje metode od KR i preporučilo je UZ kao najbolju "cost-effective" metodu za rutinsku kontrolu dugoročnog liječenja RA (1).

Prikazujemo naša iskustva u primjeni ultrazvuka u dijagnostici različitih oblika artritisa malih i velikih zglobova u našoj svakodnevnoj praksi. Preglede smo izvršili na UZ aparatu Siemens Acuson X-500 sondom visoke rezolucije 5-2 Mhz. Primjena moderne sonde visoke rezolucije (8-15 mHz) uz pomoć obojenog i "power dopplera" omogućuje kvalitetnu vizualizaciju vrlo sitnih anatomskih struktura kože, potkožnog masnog tkiva, zglobnih i tetivnih ovojnica, mišićnih fascija i ligamenata, te sinovije uz praćenje cirkulacijske aktivnosti u spomenutim strukturama kod različitih patoških stanja.

a) Reumatoidni artritis (vidljive promjene): aa) uzure, ab) sinovijalna oteklina, ac) oteklina tetivnih ovojnica, ad) mjerenje hipertrofične sinovije kao pokazatelja aktivnosti upale, ae) korištenje metode obojenog dopplera u mjerenju upalne aktivnosti (stupnjevanje prokrvljenosti sinovije).

b) Seronegativne spondiloartropatije (vidljive promjene): ba) upale tetiva i tetivnih ovojnica, bb) vizualizacija koštanih reaktivnih promjena odnosno spondilofita, bc) detekcija i verifikacija koštanih destruktivnih promjena.

c) Bolesti taloženja kristala, kalcifikacije.

Iako MR ostaje zlatni standard u dijagnostici lokomotornog sustava u cjelosti, naša su iskustva pokazala da visokorezolutne UZ sonde uz pomoć obojenog i "power dopplera" daju vrlo korisne informacije u realnom vremenu o mnogobrojnim patomorfološkim promjenama u različitim oblicima artritisa malih i velikih zglobova, što omogućuje rano postavljanje dijagnoze te praćenje tijeka bolesti i učinkovitosti primijenjenog liječenja, a pod kontrolom UZ moguća je i precizna lokalna aplikacija lijeka na točno određeno mjesto.

Ključne riječi: artritis, praćenje, diferencijalna dijagnoza, UZ pretraga

Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju
Klinika za dječje bolesti Zagreb ♦ Klaićeva 16 ♦ 10000 Zagreb

DJELOTVORNOST ANTI-TNF α TERAPIJE U LIJEČENJU JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA - OSMOGODIŠNJE ISKUSTVO

THE EFFICACY OF ANTI-TNF α THERAPY IN TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS - EIGHT YEARS OF EXPERIENCE

Lovro Lamot ♦ Miroslav Harjaček

Lijekovi koji blokiraju čimbenik nekroze tumora α (TNF α) pokazali su se učinkovitima u liječenju naj-

težih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), bilo u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, ili u ne-

kontroliranim studijama serija bolesnika. Malo je studija do sada objavljeno koje direktno, "head to head" uspoređuju učinak liječenja etanerceptom ili infliksimabom, u bolesnika oboljelih od JIA-a. Cilj našeg rada je bila procjena učinka etanercepta i infliksimaba u liječenju bolesnika oboljelih od JIA-a, a koji nisu imali adekvatan odgovor na standardne lijekove koje koristimo u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U periodu od 2000. do 2008. godine ukupno je anti-TNF α terapijom liječeno trideset bolesnika (N=30); dvadeset i pet bolesnika (N=25) je uključeno u konačnu analizu, jer je liječeno duže od 6 mjeseci. Svi bolesnici su prethodno neuspješno liječeni metotreksatom u trajanju od najmanje 3 mjeseca. Infliksimab smo davali putem intravenske infuzije (3-5 mg/kg, inicijalna doza 0,2,4 tjedna, a potom svakih 6 tj.), a etanercept putem subkutanijh injekcija (0,4 mg/kg dva puta tjedno). U svih bolesnika je prikupljano šest "core set" varijabli (CRP; broj aktivnih, ili zglobova s ograničenom pokretljivošću, CHAQ, VAS roditelja i VAS liječnika) kao i kriteriji za pogoršanje bolesti, inaktivnu bolest i remisiju. Nakon 24 tjedana terapije procijenjen je i pedijatrijski ACR 30, 50, 70, i 90 skor uspješnosti liječenja. Klinička remisija bez lijekova definirana je kao neaktivna bolest u trajanju od najmanje 6 mjeseci.

Na početku terapije bolesnici su u prosjeku imali 10,4 godina. Prosječno trajanje terapije bilo je 30,7 mjeseci. Sedamnaest bolesnika (68%) uzimalo je etanercept, a četrnaest (56%) infliksimab. U četrnaestero bolesnika dijagnosticiran je poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (pJIA), a u dvoje od njih je nađen pozitivan reumatoidni faktor (RF). Šestorici bolesnika je dijagnosticiran perzistentni oligoartikularni oblik ju-

venilnog idiopatskog artritisa (oJIA). U troje bolesnika smo dijagnosticirali s entezitisom povezani artritis (ErA; juvenilne spondiloartropatije), jedna bolesnica je imala dijagnosticiran psorijatični artritis (PsA), a u jednog bolesnika sa sindromom preklapanja sarkoidoze i granulomatoznog artritisa je postavljena vjerojatna dijagnoza Blau sindroma. Nijedan od naših bolesnika nije imao dijagnosticiran prošireni oligoartikularni oblik, kao ni sistemski oblik JIA. Kriterije za pedijatrijski ACR 50 skor zadovoljila su 22 bolesnika (88%); za pedijatrijski ACR 70 skor 21 bolesnik (84%), a za pedijatrijski ACR 90 skor 15 bolesnika (60%). Osam bolesnika je imalo jedno ili više pogoršanja bolesti za vrijeme uzimanja terapije (32%). Šest bolesnika je ušlo u kliničku remisiju u kojoj nisu trebali uzimati lijekove (24%), a osam bolesnika je tijekom terapije ušlo u kliničku remisiju (32%). Tri bolesnika su razvila rezistenciju na oba anti-TNF α lijeka (12%), a još tri bolesnika na samo jedan anti-TNF α lijek (12%). Ozbiljne nuspojave su se razvile u dva bolesnika; jedan je nakon preboljele EBV infekcije razvio hipersplenizam s posljedičnom splenektomijom, dok je drugi bolesnik razvio osteomijelitis.

Anti-TNF α terapija je dovela do revolucije u liječenju najtežih bolesnika s JIA. Slično podacima iz literature infliksimab i etanercept su bili vrlo efikasni u liječenju naših bolesnika, a u više od 50% bolesnika je došlo i do remisije bolesti. S izuzetkom dva bolesnika, nisu tijekom liječenja primjećene ozbiljne nuspojave. Usprkos ozbiljnim administrativnim preprekama, terapija anti-TNF α lijekovima treba naći sigurno mjesto u što ranijem liječenju bolesnika s težim oblicima JIA.

Ključne riječi: juvenilni idiopatski artritis, etanercept, infliksimab

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

BIOLOŠKA TERAPIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA: NAŠA ISKUSTVA BIOLOGICAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: OUR EXPERIENCES

Nadica Laktašić-Žerjavić ♦ Iva Žagar ♦ Porin Perić ♦ Kristina Kovač Durmiš
Đurđica Babić-Naglić ♦ Božidar Ćurković

Biološki lijekovi s djelovanjem na proupalne citokine i imune stanice su etablirani lijekovi za liječenje u ranoj i kasnoj fazi reumatoidnog artritisa. Prema preporukama HRD indicirani su po neuspjehu liječenja bolest modificirajućim lijekovima. Brzog su nastupa djelovanja i pouzdane djelotvornosti uz dobar sigurnosni profil. Standardna dijagnostička obrada prije uvođenja biološke terapije uključuje kompletnu krvnu

sliku, procjenu bubrežne i jetrene funkcije te isključene aktivne i latentne tuberkuloze (RTG pluća, PPD, Quantiferonski test). Cilj liječenja je postizanje remisije, a ona je definirana kao vrijednosti DAS 28 <2,6. Mala aktivnost bolesti definirana je s vrijednosti DAS 28 2,6-3,2. Srednja aktivnost bolesti definirana je s vrijednosti DAS 28 >3,2-5,1. Izrazita aktivnost bolesti definirana je s vrijednosti DAS 28 >5,1. Osim apso-

lutne vrijednosti učinkovitost liječenja se određuje i promjenom vrijednosti DAS 28 indeksa. Smatra se da je učinak liječenja izostao ako je vrijednost DAS 28 smanjena za $\leq 0,6$. Učinak liječenja je umjeren ako je vrijednost DAS 28 smanjena za $>0,6-1,2$. Učinak liječenja je dobar ako je vrijednost DAS 28 smanjena za $>1,2$. Indikacije HRD za prekid liječenja inhibitorima TNF α su toksičnost povezana s lijekom, neučinkovitost u smislu nepostizanja vrijednosti DAS28 $>1,2$ ili smanjenja DAS 28 $\leq 3,2$ nakon 3 mjeseca, ozbiljna interkurentna infekcija i trudnoća.

Prikazujemo 12 bolesnica s reumatoidnim artritisom (RA) liječenih u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb u kojih je tijekom 2007. i 2008. godine započeto liječenje biološkim lijekom. U 10 bolesnica započeto je liječenje inhibitorima TNF α (etanercept, adalimumab) i u 2 monoklonskim protutijelom prema CD19 pozitivnim B limfocitima (rituksimab). Bolesnice su praćene s ciljem utvrđivanja učinkovitosti liječenja i praćenja nuspojava. Aktivnost bolesti je mjerena DAS 28 indeksom (Disease Activity Score).

Sve bolesnice liječene inhibitorima TNF α imale su početno izrazitu aktivnost bolesti (prosječna vrijednost DAS 28 indeksa je iznosila 6,8). Nakon 3 mjeseca liječenja u 9 od 10 bolesnica je postignut dobar terapijski odgovor uz prosječno smanjenje vrijednosti DAS 28 u tih bolesnica za 35%. U jedne bolesnice je izostao terapijski odgovor. U dvije bolesnice je aktivnost bolesti s izrazite smanjena na malu, u šest bolesnica je aktivnost bolesti s izrazite smanjena na srednju i u jedne bolesnice je usprkos dobrom terapijskom odgovoru aktivnost bolesti ostala i dalje visoka. Niti u jedne bolesnice nakon prva tri mjeseca liječenja nije postignuta remisija.

Jedna bolesnica liječena rituksimabom imala je dobar terapijski odgovor, odnosno aktivnost bolesti je nakon 6 mjeseci smanjena s izrazite na srednju. Kod druge bolesnice aktivnost bolesti je procijenjena nakon 3 mjeseca i bolest je i dalje izrazito aktivna, s napomenom da je na krajnju vrijednost DAS 28 utjecala subjektivna procjena aktivnosti bolesti koja je modificirana teškim strukturnim promjenama oba kuka (DAS28 3v = 7,6 vs DAS 28 4v = 8,2).

Tijekom liječenja biološkim lijekovima zabilježili smo nekoliko blagih i prolaznih nuspojava. Dvije bolesnice liječene inhibitorom TNF α razvile su prolazne simptome infekcije gornjeg dišnog trakta koji su se u jedne komplicirali protrahiranim kašljem pa je u te bolesnice kratkotrajno prekinuto liječenje do isključenja ozbiljne infekcije (rtg pluća, PPD, quantiferonski test). U jedne bolesnice na inhibitoru TNF α zabilježen je kratkotrajni porast transaminaza, a u druge blaža, prolazna leukopenija.

Naša iskustva potvrđuju povoljan učinak liječenja biološkim lijekovima bolesnica s reumatoidnim artritisom u kojih je prethodno liječenje bolest-modificirajućim lijekovima bilo neuspješno, a bolest izrazito aktivna. Nastup djelovanja je bio brz, već unutar prva tri mjeseca, a sigurnosni profil dobar. Iako ne postoje jasno definirane smjernice u praćenju bolesnika na biološkoj terapiji, smatramo da je u prva 3 mjeseca terapije potrebna mjesečna laboratorijska kontrola krvne slike, jetrenih enzima i urina, a kasnije jednom u tri mjeseca. Potrebna je i redovita tromjesečna procjena učinkovitosti liječenja, odnosno aktivnosti bolesti (DAS28) i procjena radiološke progresije bolesti svakih 6-12 mjeseci.

Ključne riječi: inhibitori TNF α , rituksimab, reumatoidni artritis, aktivnost bolesti

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

SIGURNOST PRIMJENE BIOLOŠKIH LIJEKOVA U ARTRITISU THE SAFETY OF BIOLOGIC THERAPY IN ARTHRITIS

Felina Anić ♦ Srđan Novak ♦ Mladen Defranceschi

Primjena anti-TNF α lijekova široko je prihvaćena u liječenju reumatoidnog, ankilozantnog i psorijatičnog artritisa, međutim još je uvijek rezervirana za najteže oblike bolesti koji su rezistentni na klasične DMARD lijekove. Moguće nuspojave su ozbiljne oportunističke infekcije uključujući TBC. U našoj ustanovi je od 1.07.2006.-1.07.2008. liječeno 10 bolesnika infliksimabom, 8 etanerceptom i 10 adalimumabom. Prosječ-

na dužina liječenja iznosila je 12 (3-19) mjeseci za infliksimab, 11 (1-18) mjeseci za etanercept i 9 (1-18) za adalimumab.

U dvoje bolesnika na infliksimabu odustalo se od liječenja radi nedostatka učinkovitosti. Od toga se u jedne bolesnice radilo o sekundarnoj neučinkovitosti nakon stanke u liječenju radi infekcije virusom herpes zostera. U dvije bolesnice liječenje je prekinu-

to radi pojave nuspojave: u jedne bolesnice nakon 18 mjeseci radi artritisa koljena uzrokovanog Salmone-
lom enteritidis, a u druge nakon 11 mjeseci zbog fe-
briliteta (u hemokulturi izoliran gram+ streptokok) te
pozitivnog kvantifernog testa na TBC. Svi bolesni-
ci koji se liječe etanerceptom i dalje ga primaju. Jed-
na je bolesnica imala blaži pijelonefritis, a u jednog
je bolesnika došlo do pogoršanja psorijaze uz respi-
ratorni infekt.

U bolesnika liječenih adalimumabom nije zabi-
lježeno težih infekcija. U jedne je bolesnice prekinu-
to liječenje nakon više od godinu dana radi sekundar-
ne neučinkovitosti, a kod jedne bolesnice koja je već
ranije liječena infliksimabom radi primarne neučinko-
vitosti. Kvantiferni Gold test na TBC rađen je kao

skrining metoda u svih bolesnika koji su započeli pri-
mati biološki lijek iza 1.07.2007.

Pri liječenju biološkim lijekovima postoji opa-
snost od pojave oportunističkih infekcija neuobičaje-
nih sijela, što potvrđuje i slučaj naše bolesnice sa Sal-
monelom enteritidis izoliranom u koljenu. Kod pojave
febriliteta potrebna je pažljiva evaluacija bolesnika uz
uzimanje hemokultura iz svih dostupnih obrisaka. Sva-
kako treba posebnu pozornost posvetiti reaktivaciji la-
tentne tuberkuloze. Kvantiferni test se pokazao vrlo
pouzdan kod otkrivanja ove bolesti jer se u imunosupri-
miranih bolesnika koji su BSŽ vakcinirani PPD test ne
može sa sigurnošću interpretirati.

Ključne riječi: biološki lijekovi, artritis, sigurnost primjene

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za infektivne bolesti jetre i febrilna stanja

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" ♦ Mirogojska 8 ♦ 10000 Zagreb

SEROZNI MENINGITIS U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM LIJEČENOG KOMBINACIJOM ADALIMUMABA, SULFASALAZINA, KETOPROFENA I NISKE DOZE METILPREDNIZOLONA

SEROUS MENINGITIS IN RA PATIENT TREATED WITH ADALIMUMAB, SULFASALAZINE, KETOPROFEN AND LOW DOSE METILPREDNISOLONE

Simeon Grazio¹ ♦ Adriana Vince² ♦ Ivan Kurelac²

Frane Grubišić¹ ♦ Tomislav Nemčić¹ ♦ Valentina Matijević¹

Tridesetpetogodišnji bolesnik s reumatoidnim ar-
tritisom, trajanja 8 godina, bio je liječen raznim temelj-
nim antireumaticima, a od veljače 2008. kombinacijom
potkožnih injekcija blokatora TNF α (adalimumab 40
mg/ 14 dana) s peroralno primijenjenim sulfasalazinom
(2,0gr/dan), metilprednizolonom (4 mg/dan), nesteroid-
nim antireumatikom (ketoprofen 2 \times 100 mg) i blokato-
rom protonске crpke (pantoprazol 1 \times 20 mg). Nakon 5
injekcija adalimumaba bolesnik je počeo osjećati gla-
vobolju, frontalno, koja je bila stalna, tupog karaktera, s
naizmjeničnim osjećajem topline i hladnoće, te uz osku-
dan serozni iscjedak iz nosa. Liječen antibioticima (cefa-
leksin, klaritromicin) pod dijagnozama tonzilofaringiti-
sa i sinuitisa. Nakon pojačanja glavobolje i poremećaja
svijesti, praćenog subfebrilnom tjelesnom temperaturom
i općim lošim stanjem, pregledan je u neurološkoj hit-
noj službi i upućen u Kliniku za infektivne bolesti, gdje
je hospitaliziran. Prekinuta je terapija adalimumabom i
sulfasalazinom. Nalazi su upućivali na serozni menin-

gitis, a nije se moglo izdiferencirati je li uzrok jatrogeni
(prvenstveno lijekovi) ili infektološki (prvenstveno vi-
rusi), pa je liječenje bilo usmjereno u oba pravca. Zbog
pogoršanja reumatoidnog artritisa povišena je doza glu-
kokortikoida. Bolesnik se dobro oporavio, a na kontrol-
nim pregledima nema kliničkih niti laboratorijskih po-
kazatelja meningitisa.

Reumatoidni artritis je bolest karakterizirana
promjenama u imunološkom sustavu, a dodatnu imu-
nomodulaciju čine neki lijekovi kojima se liječi. Lije-
kovima-uzrokovan aseptički meningitis je opisan na-
kon primjene nesteroidnih antireumatika, antibiotika,
sulfasalazina, karbamazepina, azatioprima i imunoglo-
bulina. Stoga, treba voditi računa o sklonosti infekci-
jama, manifestacijama bolesti ili nuspojavama lijeko-
va koje mogu imitirati infekciju, što je slučaj i sa sero-
znim meningitisom.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, serozni me-
ningitis, prikaz bolesnika

¹Klinika za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju
Univerzitetski klinički centar Tuzla ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ BiH

²Odjeljenje za reumatologiju ♦ Klinika za interne bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ BiH

UTICAJ FUNKCIONALNIH PROMJENA I DEPRESIJE NA SOCIJALNE KONTAKTE BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

THE INFLUENCE OF FUNCTIONAL CHANGES AND DEPRESSION ON SOCIAL CONTACTS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nedima Kapidžić-Bašić¹ ♦ Šahza Kikanović¹ ♦ Asja Hotić-Hadžiefendić¹
Suada Mulić-Bačić² ♦ Adevija Imširović¹ ♦ Elmina Mulić¹ ♦ Adela Musić¹

Bolesnici sa reumatoidnim artritismom (RA) se, zbog svojih problema sa zglobovima manje kreću, a to uslovljava i manje druženje sa prijateljima i članovima porodice. Razlozi za smanjenje kontakata izgledaju logična posljedica otežane pokretljivosti. Pri tome se zaboravlja da oni mogu biti posljedica i depresije od koje često pate reumatski bolesnici. Pojava depresije pogoršava funkcionalnu sposobnost bolesnika i usložnjava njihovu terapiju.

Cilj rada je da ispita kakvi su socijalni odnosi bolesnika sa RA i da utvrdi razloge za takve odnose.

U ispitivanju je učestalo 29 bolesnika sa RA konsektivno odabranih. Svi bolesnici su, osim uobičajene kliničke obrade, popunjavali upitnik sa pitanjima iz domena socijalnih odnosa: sa kim živi, sa kim se druži, da li su odnosi sa familijom i prijateljima na ranijem nivou ili su smanjeni sa napredovanjem bolesti, zatim pitanja o obrazovanju, zanimanju i bračnom statusu. Prisustvo depresije je utvrđivano korištenjem samoprocjenske skale za depresiju po Zungu-SDS, a funkcionalna sposobnost je ocjenjivana pomoću Health Assessment Questionnaire-HAQ (0-3,00).

Prosječna starost ispitivanih bolesnika je bila 57,2±10,08 god, trajanje bolesti 12 godina. Funkcionalna sposobnost je bila umanjena u svih ispitivanih bolesnika,

HAQ je bio 2,10. Osjećaj stalnog umora ima 76% ispitanika. Svi ispitivani bolesnici su izjavili da su prije bolesti imali puno kontakata, bilo sa rodbinom ili prijateljima i da su kontakti bili skoro svakodnevni. Većina bolesnika (82,8%) je suzila broj kontakata i sveli samo na djecu i najužu rodbinu. Polovina bolesnika (55%) je izjavila da ne može praviti posjete, a 24% se ne osjeća sposobnim za bilo kakvo druženje. Od ispitivanih bolesnika kod 82,8% je nađena depresija, od kojih čak 38% ima teški stepen depresije. Od bolesnika koji su izjavili da nikako ne mogu ići u posjete, svi spadaju u teške bolesnike sa prosječnim HAQ iznad 2,30, od kojih 56% ima tešku depresiju.

Svi ispitivani bolesnici imaju poremećene socijalne odnose, većina ih je suzila broj osoba sa kojima se druže i osjeća se nesposobna za odlazak u posjete. Razlog smanjenim socijalnim kontaktima je smanjena funkcionalna sposobnost, prisutan svakodnevni bol, umor, ali i depresija koja je prisutna u visokom procentu. Smanjeni socijalni kontakti neminovno utiču na povećanje depresije, a ova još dublje vodi pogoršanju funkcionalne sposobnosti o čemu bi trebalo posebno voditi računa.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, depresija, funkcionalna neposobnost, socijalni kontakti

¹Fizijatrijski odjel ♦ Ortopedska klinika ♦ Medicinski Fakultet ♦ Prishtina ♦ Kosovo

²Reumatološki odjel ♦ Interna Klinika ♦ Medicinski Fakultet ♦ Prishtina ♦ Kosovo

³Institut za patologiju ♦ Medicinski Fakultet ♦ Prishtina ♦ Kosovo

USPOREDBA KLINIČKIH KARAKTERISTIKA SERONEGATIVNOG I SEROPOZITIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA

THE COMPARISON OF CLINICAL CHARACTERISTICS OF SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

Vjollca Sahatçiu-Meka¹ ♦ Remzi Izairi² ♦ Sylejman Rexhepi² ♦ Suzana Manxhuka-Kërliu³

Postoji dilema oko klasifikacije bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) u dvije skupine bolesti, se-

ronegativni RA i seropozitivni RA. Neki autori razlike u kliničkoj slici između tih formi smatraju dozvoljenim

unutar iste bolesti, a ostali tvrde da se radi o dvije različite bolesti.

U našem istraživanju uspoređena je skupina seronegativnog i seropozitivnog RA u odnosu na neke kliničke karakteristike. Ispitivana skupina je obuhvatila seronegativne bolesnike s titrom manjim od 1/64 određenim pomoću Waaler-Roseova testa, dok su kontrolnu skupinu činili seropozitivni bolesnici s titrom 1/64 ili višim. Svi ispitanici su pripadali II. i III. funkcionalnom razredu (ARA), bili životne dobi u rasponu 25-60 godina ($X_b=49,96$) s trajanjem bolesti 1-27 godina ($X_b=6,41$).

U početku bolesti, najčešće zahvaćeni zglobovi su bili metakarpofalangealni (MCP) i proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi ruku, približno jednako zahvaćeni u odnosu na serološki status i spol. Tokom ispitivanja, seropozitivni bolesnici imali su znatno zahvaćenije periferne zglobove ruku i nogu, ali statistički značajno samo u slučaju rasprostranjenosti PIP ruku ($\chi^2=15,63$ $p<0,01$). Koljena, talokruralni zglobovi i laktovi su bili znatno više zahvaćeni kod seropozitivnih bolesnika, dok humeroskapularni, koksofemoralni, sakroilijakalni i radiokarpalni zglobovi kod seronegativnih, bez znatne statističke razlike u odnosu na serološki status. U odnosu na spol, relevantna statistička razlika je nađena kod zahvaćenosti PIP ruku ($\chi^2=9,96$, $p<0,01$) i koljena ($\chi^2=4,17$, $p<0,05$) kod seropozitivnih ženskih bolesnika, kao i kod zahvaćenosti PIP ruku ($\chi^2=6,08$, $p<0,05$) i cervikalnog dijela kralježnice

($\chi^2=6,00$, $p<0,05$) kod seropozitivnih muških bolesnika. Kod metatarzofalangealnih (MTP) zglobova, PIP nogu, kao i kod drugih zglobova, nađene su određene razlike između skupina u pogledu spola, ali statistički neznčajne. U obje ispitivane skupine statistički značajno je bila zahvaćenost drugih ($\chi^2=20,85$, $p<0,01$) i trećih ($\chi^2=15,70$, $p<0,01$) prstiju u nivou PIP ruku, kao i trećeg prsta ($\chi^2=6,52$, $p<0,05$) u nivou MCP, ali statistički neznčajno u odnosu na serološki status i spol. Veliki broj bolesnika je imao 1-4 deformiteta. Kod seropozitivnih bolesnika su dominirale kontrakture koljena, laktova, kao i everzija stopala, dok kod seronegativnih bolesnika deformiteti u obliku labudog vrata. Nisu nađene statistički relevantne razlike u odnosu na serološki status i spol. Broj deformiteta se povećao s povećanjem prosječnog trajanja bolesti i ova razlika je izražena sa znatnom statističkom razlikom ($t=5,92$, $p<0,01$). Izračunavanjem linearne korelacije između ovih dviju pojava, nađena je pozitivna i visoka korelacija ($r=0,49$, $p<0,01$) u cjelini i po skupinama, ali bez znatne statističke razlike u odnosu na serološki status. Trajanje bolesti u odnosu na vrstu deformiteta između skupina bilo je različito. Znatne statističke razlike su se konstatirale za deformitet "bottomhole" s dužim trajanjem bolesti kod seropozitivnih bolesnika ($t=2,10$, $p<0,05$), i za fibularnu devijaciju kod seronegativnih bolesnika ($t=2,64$, $p<0,01$).

Ključne riječi: reumatoidni artritis, seropozitivan, seronegativan, kliničke karakteristike.

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice
Gajeva 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

PRIMJENA ETANERCEPTA U BOLESNIKA S ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM I LEZIJOM JETRE (NASH) - PRIKAZ BOLESNIKA

ETANERCEPT TREATMENT IN PATIENT WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS AND HEPATIC LESION (NASH) - A CASE REPORT

Ružica Čunović-Dubroja

Prikazan je bolesnik s aktivnim ankilozantnim spondilitisom i nealkoholnim steatohepatitisom (NASH), zbog čega je kontraindicirana standardna i indicirana terapija blokatorima TNF α (etanercept). Liječenje je započeto 19.02.2007. u dozi od 25 mg s.c. 2 \times tjedno. Početni učinak bio je izvanredan i brz, a podnošljivost odlična (prije 1. injekcije: BASFI 9,6, BASDAI 8,8, HAQ 2,5, a nakon 4. injekcije: BASFI 3,47, BASDAI 1,0, HAQ 0,875). Terapija je prekinuta nakon 6. injekcije (08.03.2007.) zbog granulocitopenije uz blagu trombocitopeniju. Nastavak

liječenja je prolongiran i nakon oporavka krvne slike, zbog respiratornog infekta uz pojavu 2 lamelarne lezije u srednjem plućnom režnju (početkom travnja 2007.) i dodatne pulmološke obrade. Bolesnik se bez terapije dobro osjećao nešto dulje od 6 tjedana (16.04.2007.: BASFI 2,5, BASDAI 1,6, HAQ 1,125), a zatim je došlo do pogoršanja. Etanercept je ponovo uveden 14.06.2007., u istom režimu doziranja. Tada je BASFI bio 9,61, BASDAI 7,13, HAQ 1,125, a nakon samo 3 injekcije (25.06.2007.): BASFI 2,8, BASDAI 1,66, HAQ 0,75. Liječenje nije nastavljeno zbog

ponovne granulocitopenije (uz blagu trombocitopeniju). Etanercept je ponovno uveden nakon oporavka krvne slike (01.08.2007), ali uz produžen interval doziranja. Injekcije su davane u razmaku od 3-9 tjedana, ovisno o nalazima krvne slike, ali i paramedicinskim okolnostima (boravak u inozemstvu). Od 19.02.2007. do 30.06.2008. bolesnik je primio ukupno 19 injekcija etanercepta, a učinak svake bio je uočljiv već sljedećeg dana. Optimalan režim doziranja etanercepta bio

je 25 mg s.c. 1× mjesečno. Prije zadnje injekcije bolesnik je imao BASFI 1,94, BASDAI 0,74, HAQ 0,625, što je 75% poboljšanje u usporedbi s početkom liječenja. Ovaj prikaz ukazuje na potrebu individualne prilagodbe intervala doziranja etanercepta u bolesnika s lezijom jetre (o čemu još nema jasnih preporuka) te na potrebu redovite kontrole KKS.

Ključne riječi: ankilozantni spondilitis, lezija jetre, etanercept, krvna slika

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

REUMATSKA POLIMIALGIJA I GIGANTOCELULARNI ARTERITIS - PRIKAZ BOLESNIKA

POLYMYALGIA RHEUMATICA AND ARTERITIS GIGANTOCELULARIS - A CASE REPORT

Mislav Cerovec ♦ Branimir Anić

Bolesnik u dobi od 75 godina obrađivan je u Zavodu zbog bolova u mišićima ramenog i zdjeličnog obruča, febriliteta i glavobolje. Brat bolesnika umro je od karcinoma pluća, a sin je umro od akutne leukemije u dobi od 16 godina. U djetinjstvu bolesnik nije teže bolovao. Strumektomiran u dobi od 21 godinu; trauma i fraktura lijeve potkoljenice u dobi od 44, a godinu dana kasnije apendektomiran. U dobi od 67 godina traumatsku operacija 5. prsta desne šake te sa 70 godina operacija polipa glasnica.

Nekoliko mjeseci prije hospitalne obrade u Zavodu bolesnik se žalio na bolove u mišićima ramenog i zdjeličnog obruča uz febrilitete do 38°C praćene zimicama i tresavicama. Zbog prisutnih mijalgija bolesnik je otežano hodao, a žalio se i na otežano žvakanje te glavobolje koje je lokalizirao desno temporalno i iza uha te u potiljku. Nekoliko dana prije hospitalizacije pregledan je u hitnoj službi jedne zagrebačke bolnice zbog bolova u mišićima i zglobovima. Tada su učinjenom obradom u hitnoj službi pronađeni povišeni upalni parametri (SE 68/h, CRP 135) uz blago povišene jetrene enzime (AST 37, ALT 39) i kreatin kinazu (CK 321). Ostali nalazi su bili uredni.

Tijekom hospitalizacije u Zavodu bila je izražena otežana pokretljivost bolesnika zbog jakih bolova i mišićima ramenog obruča i natkoljenica te otežano otvaranje usta. U lijevom pazuhu i preponi palpирani su limfni čvorovi veličine do 1,5 cm. Iz statusa lokomotornog sustava treba izdvojiti i bolno ograničenu fleksiju u lijevom kuku te vanjsku i unutarnju rotaciju i oslabljenu grubu mišićnu snagu. Zbog bolova šake nije formirao u cijelosti.

Učinjena je opsežna laboratorijska i radiološka obrada kako bi se dokazao uzrok tegoba. Iz laboratorijskih nalaza izdvojili su se izrazito povišeni upalni parametri (SE 80, CRP 68, fibrinogen 8,7 g/L) dok su ostali nalazi uključujući i imunološki "screening" bili uredni (AST, ASTA, RF, CCP, C3, C4, ukupni komplement). Učinjena je i punkcija uvećanih limfnih čvorova u preponi čiji je patohistološki nalaz bio uredan. Zbog kliničke sumnje na reumatsku polimialgiju i gigantocelularni arteritis učinjena je i biopsija temporalne arterije desno. Patohistološki nalaz bio je sukladan arteritisu orijaških stanica.

Bolesniku je ordinirana glukokortikoidna terapija (Medrol 0,75 mg/kg tjelesne težine) i nesteroidni antireumatik te kalcij (1 g) i vitamin D3 (400 i.j.). Uz steroidnu terapiju bolesniku su za 3 dana regresirale tegobe te je postao pokretan, bez glavobolje i zglobobolje pa je otpušten kući s preporukom da uzima glukokortikoid 0,5 mg/kg 7 dana uz daljnje postupno reduciranje doze uz ostalu suportivnu terapiju (kalcij, vitamin D3, acetylsalicilnu kiselinu, nesteroidni antireumatik, blokator protonске crpke). Bolesnik je naručen na kontrolni pregled za 2 tjedna.

Pri kontrolnom pregledu bolesnik se subjektivno bolje osjećao uz jasno kliničko poboljšanje. U laboratorijskim se parametrima uočavalo sniženje svih upalnih parametara do razine normalnih vrijednosti (SE 10, CRP 3,5) te pad kreatin kinaze na normalne vrijednosti.

Ključne riječi: reumatska polimialgija, gigantocelularni arteritis, prikaz bolesnika

PRIKAZ BOLESNICE S TIPIČNOM SLIKOM REUMATSKE POLIMIALGIJE TYPICAL POLYMYALGIA RHEUMATICA - A CASE REPORT

Felina Anić

Reumatska polimialgija je klinički sindrom karakteriziran bolovima i jutarnjom ukočenošću vrata, mišića ramenog i/ili zdjeličnog obruča u trajanju dužem od mjesec dana, ubrzanom SE i brzim odgovorom na niske doze prednizona. Uglavnom zahvaća osobe starije od 50 godina. Primjena niske doze glukokortikoida u takvih bolesnika dovodi do gotovo dramatičnog oporavka kliničke slike uz normalizaciju laboratorijskih nalaza, što je i potvrda točnosti postavljene dijagnoze.

Cilj rada: prikazati bolesnicu s tipičnom kliničkom slikom reumatske polimialgije, uz karakteristične laboratorijske nalaze i adekvatni odgovor na primijenjenu terapiju.

Bolesnica u dobi od 76 godina primljena je na naš Odjel radi bolova i ukočenosti u mišićima vrata, ramenog i zdjeličnog obruča unatrag dva mjeseca. U fizikalnom nalazu kod dolaska dominirala je izrazita bolnost navedene muskulature na palpaciju uz bolne i ograničene kretnje. U laboratorijskim nalazima uočava se visoka vrijednost upalnih parametara (SE 90, CRP 77.3), normokromna anemija po tipu kronične bolesti (Hg 132), porast globulinske frakcije serum-

skih proteina, negativan nalaz reuma faktora. Uredan je nalaz elektromioneurografije. Učinjenom denzitometrijom kostiju verificira se osteopenija vrata femura (TTS -1.8). Uvođenjem glukokortikoidne terapije u niskoj dozi (metilprednizolon 16 mg dnevno p.o.) dolazi do brzog i gotovo dramatičnog poboljšanja kliničke slike u vidu znatno manje bolnosti i ukočenosti mišića uz kompletnu normalizaciju laboratorijskih pokazatelja upalne reakcije petog dana boravka (SE 20, CRP 3.2). S obzirom na ustanovljenu osteopeniju vrata femura uz istodobnu primjenu glukokortikoida uvodimo bisfosfonat, vitamin D i kalcij. Šest mjeseci nakon započinjanja terapije uz dozu metilprednizolona 4 mg dnevno p.o. bolesnica je bez kliničkih znakova reumatske polimialgije i urednih laboratorijskih parametara.

U bolesnice s karakterističnom kliničkom slikom reumatske polimialgije brzi odgovor na nisku dozu glukokortikoida potvrđuje dijagnozu i na neki način isključuje potencijalne druge bolesti.

Ključne riječi: reumatska polimialgija, prikaz bolesnika

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

REUMATSKA POLIMIALGIJA - PRIKAZ BOLESNIKA POLYMYALGIA RHEUMATICA - A CASE REPORT

Dijana Perković

Bolesnik u dobi od 64 godine je zaprimljen na Internu kliniku zbog bolova u ramenom i zdjeličnom pojasa, vratu te mišićima nadlaktica i natkoljenica koji su počeli mjesec dana ranije uz jutarnju zakočenost. Povremeno je imao porast tjelesne temperature do 38,5°C, a na dan prijema 39,5°C. Nije mogao podizati ruke niti se ustajati iz sjedećeg položaja. Liječen je nesteroidnim antireumaticima.

Dvadeset godina se liječio zbog benigne hiperplazije prostate. Tonzilektomiran je. Mokrenje otežano uz nikturiju, stolica uredna. Od lijekova je trošio Cital 0,4 mg.

Kliničkim pregledom kod prijema je zabilježena visoka tjelesna temperatura (39°C), nemogućnost elevacije ruku, otežano ustajanje iz ležećeg i sjedećeg položaja.

U laboratorijskim parametrima je bila ubrzana sedimentacija (SE) 100 mm/h, povišena vrijednost fibrinogena 8,18 g/L (do 3,50g/L) te povišene vrijednosti alkalne fosfataze (AF) 516 U/L (do 105 U/L), aspartataminotransferaze (AST) 48 U/L (do 37 U/L), alaninaminotransferaze (ALT) 99 U/L (referentna vrijednost do 39), C reaktivni protein (CRP) 156,1 mg/L (do 5,0 mg/L), željezo 2,8 mikromol/L (od 10,7 mikromol/L). Svi

ostali biokemijski parametri, tumorski markeri, imunološki parametri i hormoni štitnjače su bili uredni. U jednoj urinokulturi je izolirana E. coli, dok su ponavljane urinokulture i hemokulture bile sterilne. Biljezi hepatitisa B, C i HIV su bili negativni. Radiološka snimka prsišta i ultrazvučni pregled organa trbušne šupljine je bio uredan kao i ehokardiografski nalaz. Citološka analiza koštane srži je bila uredna. Scintigram skeleta pomoću Tc-99 m-difosfonata je pokazao fokus patološkog nakupljanja aktivnosti u desnom sternoklavikularnom zglobu i korpusu 5. lumbalnog kralješka, no ciljanim radiološkim snimkama su uočene samo spondilodeformirajuće promjene kralježnice. Kompjutorizirana tomografija trbuha te endoskopske pretrage probavnog sustava su bile uredne. Elektromioneurografske nalaz je ukazivao na senzomotornu neuropatiju.

Tijekom boravka na klinici bolesnik je bio febrilan (do 38,8°C) uz loše opće osjećanje. S obzirom na kliničku sliku koja je upućivala na reumatsku polimialgiju započeto je liječenje malom dozom glukokortikoidima (8 mg metilprednisolona), no bez potpunog terapijskog odgovora. Bolesnik je bio subfebrilan (do 37,8°C) uz perzistiranje bolova u mišićima. Nakon završetka kliničke obrade kojom nije dokazan maligni niti infektivni proces povećana je doza glukokortikoida (24 mg metilprednisolona). Kroz dva dana je zabilježena normalizacija tjelesne temperature i smanjenje bolova u mišićima uz poboljšanje laboratorijskih parametara pred otpust bolesnika (SE 61 mm/h, AF 79 U/L, AST 10 U/L, ALT 17 U/L, CRP 27 mg/L).

Ključne riječi: reumatska polimialgija, prikaz bolesnika

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OBOSTRANA SPONTANA RUPTURA AHILOVE TETIVE U BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM ARTRITISOM - PRIKAZ BOLESNIKA

BILATERAL SPONTANEOUS RUPTURE OF ACHILLES TENDON IN A PATIENT WITH PSORIATIC ARTHRITIS - A CASE REPORT

Iva Žagar ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Božidar Ćurković ♦ Nadica Laktašić-Žerjavić ♦ Porin Perić

Ruptura Ahilove tetive je najčešće ozlijeđena tetiva donjih ekstremiteta i čini oko 20% svih tetivnih ozljeda. Samo 1% bolesnika razvija obostranu ozljedu tetive. Spontane rupture, za razliku od traumatskih se javljaju vrlo rijetko. U ovom radu prikazujemo 55-godišnjeg muškarca s psorijatičnim artritismom koji je razvio atraumatsku obostranu rupturu Ahilove tetive.

U Klinici smo hospitalizirali 55-godišnjeg muškarca koji unazad 10 godina boluje od psorijatičnog artritisa s afekcijom aksijalnog i perifernog skeleta. Na perifernom skeletu bolest se prezentirala simetričnim poliartritismom šaka te visokim upalnim parametrima, usprkos kontinuiranoj terapiji glukokortikoidima u dozama do maksimalno 32 mg. metilprednisolona. Dva mjeseca prije hospitalizacije bolesnik je osjetio bol i "prask" u obje Ahilove tetive. Tijekom fizikalnog pregleda, bolesnik je hodao "pijetlovim hodom", nije se postavljao na prste niti je mogao aktivno plantarno flektirati stopala. Palpacijom obiju Ahilovih tetiva ustanovila se nepravilna pukotina, a Thompsonov test bio je obostrano pozitivan. Na učinjenom dijagnostičkom ultrazvuku bila je vidljiva obostrana parcijalna ruptura Ahilove tetive.

Usprkos činjenici da je Ahilova tetiva najveća i najdeblja tetiva u ljudskom tijelu, traumatske ozljede

su relativno česte. Nasuprot tome, spontane i bilateralne ozljede su izrazito rijetke. Etiologija spontanih ruptura Ahilove tetive je multifaktorijalna. Najčešće se javlja kao posljedica dugotrajne terapije glukokortikoidima ili kao posljedica opetovanih mikrotrauma ili u tijeku sistemskih bolesti vezivnog tkiva.

Steroidi inhibiraju cijeljenje parcijalno rupturirane ili degenerirane tetive, te urastanje kolagena, tako da se kompletna ruptura može javiti nakon i minimalne traume, što se često vidi u bolesnika na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji ili nakon lokalnih infiltracija glukokortikoida. Promijenjeno vezivno tkivo u bolesnika sa spondiloartritismom je više vaskularizirano tkivo i sadrži infiltrate neutrofila, koji mogu doprinijeti većoj učestalosti ruptura.

U radu smo prikazali bolesnika s psorijatičnim artritismom na dugotrajnoj peroralnoj terapiji glukokortikoidima koji je razvio spontanu obostranu rupturu Ahilovih tetiva istovremeno što je rijedak slučaj u dostupnoj literaturi. Odlučili smo se za konzervativno liječenje bolesnika zbog objektivne opasnosti od odgođenog cijeljenja i infekcije.

Ključne riječi: psorijatični artritis, Ahilova tetiva, spontana ruptura

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

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

³Privatna psihijatrijska klinika ♦ Ljubičićeva 10a ♦ 21000 Split

⁴Klinika za neurologiju ♦ Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

NEUROPSIHIJATRIJSKI SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS - DIJAGNOSTIČKA I KLINIČKA OBILJEŽJA

NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS - DIAGNOSTIC AND CLINICAL FEATURES

Dijana Perković¹ ♦ Anton Buća² ♦ Dušanka Martinović Kaliterna¹
Mirela Vlastelica Krstulović³ ♦ Marina Titlić⁴ ♦ Daniela Marasović Krstulović¹

Sistemska eritemski lupus (SLE) je kronična multisistemska bolest nepoznate etiologije. Dijagnoza se temelji na pozitivna četiri od jedanaest kriterija Američkog reumatološkog društva (ACR).

Neuropsihijatrijski poremećaji se javljaju u oko 70% bolesnika sa SLE-om. Mogu se očitovati subkliničkim poremećajem neurokognitivnih funkcija ili ozbiljnim kliničkim manifestacijama poput moždanog udara, neinfektivnog encefalitisa i transverzalnog mijelinitisa. Prema patogenetskim mehanizmima nastanka neuropsihijatrijski sistemska eritemski lupus (NP-SLE) se može podijeliti na primarni i sekundarni. Primarni je imunološki posredovana bolest s posljedičnom vaskulopatijom (koagulopatijom -aPI) i vaskulitisom. Sekundarni NP-SLE je posljedica pridruženih poremećaja kao što su uremija, arterijska hipertenzija, infekcija, Libman-Sacksov endokarditis te kortikosteroidne i imunosupresivne terapije. Često se nalaze istodobno elementi primarnog i sekundarnog NP-SLE-a, što s obzirom na raznolikost kliničke slike predstavlja veliki dijagnostički i terapijski problem.

U radu je praćeno 10 bolesnika (9 žena, 1 muškarac) s kliničkim manifestacijama NP-SLE-a. Uz standardne imunoserološke pokazatelje svi bolesnici su bili podvrgnuti kliničkim, neurološkim, psihijatrijskim, neuropsihološkim, neurofiziološkim i neuroradiološkim ispitivanjima.

Svi su imali promjene na magnetskoj rezonanci (MRI) dok je devet bolesnika pokazivalo poremećaje u neurofiziološkim i neuropsihološkim testovima. Najčešća strukturna promjena mozga u naših bolesnika je bila kortikalna atrofija (8 od 10 bolesnika) dok su u većini dosadašnjih studija dominirale multiple punktififormne vaskulane lezije. S obzirom da je kortikalna atrofija udružena s kognitivnom disfunkcijom koja se može naći bez kliničkih manifestacija NP-SLEa, nameće se zaključak da sve bolesnike sa SLE-om treba podvrći neuropsihološkim testiranjima.

Ključne riječi: sistemska eritemski lupus, neuropsihijatrijski SLE (neuropsihijatrijski poremećaji), MRI, neurokognitivna disfunkcija

Odjeljenje za reumatologiju ♦ Klinika za interne bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ BiH

ATEROSKLEROZA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Suada Mulić-Bačić ♦ Alma Hajdarović ♦ Mario Križić ♦ Drago Antić ♦ Elmina Mulić

Ateroskleroza je najčešće oštećenje arterija obilježeno suženjem lumena zida zbog lokalnog zadebljanja intime, koje se zove aterom ili plak. Razvoj ateroskleroze osobito je ubrzan ako neko ima istodobno nekoliko faktora rizika, pri čemu dva ili više faktora umnožavaju, a ne zbrajaju svoje učinke. Precizna etiopatogeneza

za ateroskleroze u lupusu je nejasna, ali vrlo vjerovatno multifaktorijska.

Cilj rada je utvrditi učestalost aterosklerotskih promjena u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL) te korelirati učestalost kardiovaskularnih faktora rizika za ateroskleroze, potom koncentracije

cije cirkulirajućih imunih kompleksa, C3 komponente komplementa i C reaktivnog proteina sa stepenom aterosklerotskih lezija.

Studija je obuhvatila 60 bolesnika oba spola, starijih od 14 godina, konsekutivno odabranih a liječenih na Reumatološkom odjeljenju Klinike za Interne bolesti JZU UKC Tuzla tokom 2005. i 2006. godine. Bolesnici su podjeljeni u dvije skupine, na ispitivanu skupinu od 30 bolesnika sa SEL i kontrolnu skupinu od 30 zdravih individua koji su bili slične, komparabilne dobne i spolne strukture. Kod obje skupine su isključene druge kardiovaskularne bolesti ili sistemske inflamatorne bolesti. Urađena je kompletna klinička obrada bolesnika koja uključuje laboratorijsku i imunološku dijagnostiku, kao što su mjerenje nivoa serumske C3 komponente komplementa, cirkulirajućih imunih kompleksa (CIC) i visoko senzitivni imunoesajski test za C-reaktivni protein (CRP). U obje skupine su ispitivani faktori rizika za kardiovaskularne bolesti. Ekstrakranijalne karotidne arterije su pregledane ultrasonografski i to i lijeva i desna karotidna arterija u različitim pozicijama sa ciljem da se identifikuje eventualno prisustvo aterosklerotskih promjena.

U ispitivanoj skupini bolesnika sa SEL nađeno je statistički značajno prisustvo aterosklerotskih pla-

kova u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Nađena je značajna korelacija vrijednosti cirkulirajućih imunih kompleksa (CIC) sa prisustvom plakova, te značajna korelacija CRP-a sa prisustvom plakova na obje karotidne arterije. Pripadnost ispitivanoj skupini je imala signifikantan uticaj na prisustvo aterosklerotskih plakova na obje karotidne arterije, odnosno pripadnici ispitivane skupine su imali oko 4,5 veću predispoziciju za prisustvo plakova u odnosu na članove kontrolne skupine.

Ostali faktori koji su imali značajan prediktivni uticaj na prisustvo aterosklerotskih plakova su bili dob, vrijednost sistolnog krvnog pritiska, vrijednost triglicerida i vrijednost holesterola.

Neophodno je ispitivanje i traganje za aterosklerotskim promjenama u svih bolesnika istovremeno sa postavljenjem dijagnoze SEL, kao i tokom praćenja same bolesti. Kada se govori o strategiji prevencije kardiovaskularnih bolesti u SEL, ali i u zdravoj populaciji, modoficirajući imuni i inflamatorni mehanizmi će vjerovatno postati baza tog preventivnog programa ali i dodatno modificirati dosadašnje tradicionalne faktore rizika.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, ateroskleroza

¹Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

²Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeva 3 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za dentalnu antropologiju ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

⁴Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

OSTEOARTRITIS TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA - PRIKAZ BOLESNIKA

OSTEOARTHRITIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT - A CASE REPORT

Tomislav Badel¹ ♦ Ladislav Krapac² ♦ Jadranka Keros³
Miljenko Marotti⁴ ♦ Dijana Podoreški⁴ ♦ Mladen Čuljak²

Opisana je dijagnostika i terapija 71-godišnje bolesnice sa simptomima i kliničkim znacima osteoartritisa temporomandibularnog zgloba. Nakon što su se prije tri mjeseca javili simptomi bezbolnog pucketanja, a zadnjih mjesec dana i bolovi u desnom zglobu, bolesnica je potražila i pomoć stomatologa. Desni temporomandibularni zglob bolio ju je tijekom žvakanja tvrđe hrane te jačeg otvaranja usta. Ponekad su se bolovi širili prema donjem rubu donje čeljusti te prema uhu. Kada su bile jače izražene navedene tegobe imala je i glavobolje. Također počelo joj je bezbolno pucketati i u lije-

vom temporomandibularnom zglobu. Godinu dana prije dijagnosticiran joj je u reumatologa poliartritis te je više puta liječena uglavnom fizioterapijom. Bolesnica je imala 15 godina stare mostove u obje čeljusti s vidljivim znacima abrazije te nenadomještene stražnje zube u potpornim zonama. Aktivno otvaranje usta iznosilo je 30 mm, a pasivno 50 mm. Bol je na analogno-vizualnoj skali (VAS) ocijenila sa 4.

Klinički je pomoću manualne funkcijske analize potvrđen osteoartritis desnog zgloba, što je potvrđeno snimanjem zglobova magnetskom rezonancijom

i kompjuteriziranom tomografijom - uznapredovali osteoartritis desnog zgloba sa subhondralnom degenerativnim cistom u glavici kondila. Bolesnici je izrađena stabilizacijska udloga te je u isto vrijeme upućena kod fizijatra-reumatologa: dijagnosticirana je Heberdenova poliartritoza šaka te pretragom isključena osteoporoza. Bolesnica je upućena na fizioterapijske vježbe po Schulteu. Nakon 6 mjeseci terapije dolazi do znatnog smanjenja bolova uz i dalje prisutnu kre-

pitaciju (AVS=2,5). Udloga je nosila 11 mjeseci noću te nastavila oralne vježbe kod kuće. Kontrolnim pregledom nakon 2 godine utvrđeno je gotovo normalno funkcioniranje stomatognatskog sustava, jer je imala samo bezbolne krepitacije (AVS=0), a aktivno otvaranje iznosilo je 49 mm.

Glavne riječi: temporomandibularni zglob, osteoartritis, magnetska rezonancija, kompjuterizirana tomografija, fizioterapija, okluzijska udloga

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik ♦ Marije Terezije 13 ♦ 34551 Lipik

UTJECAJ VJEŽBI NA CIRKULARNOST NATKOLJENICE DESNE I LIJEVE NOGE KOD OSTEOARTRITISA KOLJENA INFLUENCE OF EXERCISES ON RIGHT AND LEFT THIGH CIRCUMFERENCE IN KNEE OSTEOARTHRITIS

Senka Rendulić Slivar

Cilj rada je procjena učinka vježbi snaženja stabilizatora koljena u bolesnika s osteoartritisom koljena na cirkularnost lijeve, odnosno desne natkoljenice i utvrditi postoje li razlike s obzirom na dominantnu stranu tijela.

Provedeno je istraživanje na 30 ispitanika-dešnjaka liječenih u Bolnici Lipik, prosječne životne dobi 70 godina, s osteoartritisom koljena bez značajnije razlike u simptomima bolesti s obzirom na lijevo i desno koljeno. Dnevno su provedene skupne vježbe u termomineralnoj vodi (30 minuta) i individualna medicinska gimnastika (30 minuta) programirana za snaženje stabilizatora koljena kroz 2 tjedna. Na početku i kraju tretmana izmjeren je opseg natkoljenice 10 cm iznad gornjeg ruba patele ($M \pm SD$) sa centimetarskom vrpcom (mm). Dobivene vrijednosti lijeve i desne strane uspoređene su t-testom. Podaci su obrađeni SPSS progra-

mom za Windowse, verzija 15.0. Statistička značajnost je uzeta za razinu 0,05.

Cirkularnost natkoljenice bila je desno početno $486,0 \pm 9,3$; završno $492,8 \pm 8,8$ mm. Lijevo je izmjerena početno $486,7 \pm 8,1$ mm, a završno $490,7 \pm 7,9$ mm. Značajna razlika nađena je s obzirom na početna i završna mjerenja desno ($p < 0,05$). Uspoređivanjem dobivenih vrijednosti cirkularnosti lijeve i desne noge niti početno, niti završno nije nađena statistički značajna razlika ($p > 0,05$).

Primjenom vježbi u starijih dešnjaka s osteoartritisom koljena bez jasne lateralizacije simptoma, uočeno je početno povećanje cirkularnosti obje natkoljenice bez veće asimetrije, izrazitije na dominantnoj strani tijela.

Glavne riječi: cirkularnost natkoljenice, vježbe, osteoartritis koljena

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice
Gajeva 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

SUKLADNOST KLINIČKIH I ULTRAZVUČNIH NALAZA U HUMEROSKAPULARNOM PERIARTRITISU COINCIDENCE OF CLINICAL AND ULTRASOUND FINDINGS IN PERIARTHRTIS HUMEROSCAPULARIS

Rajko Pavlović ♦ Darija Granec ♦ Stanko Belina ♦ Višeslav Ćuk

Cilj rada je usporedba kliničkih dijagnoza bolnog ramena u reumatološkoj ambulanti i ultrazvučnog

nalaza, odnosno stupanj njihovog preklapanja.

Prospektivno smo analizirali 46 bolesnika koji su

upućeni na pregled od liječnika opće prakse pod dijagnozom humeroskapularnog periartritisa. Prosječne životna dob je iznosila 54 godine, raspon godina je bio 30 do 84 godine.

Bolesnici su pregledani od istog liječnika u reumatološkoj ambulanti, dok su ultrazvučne pretrage rađene od strane dvaju liječnika (radiologa i specijalizanta fizikalne i rehabilitacijske medicine).

Klinički smo kao prvu dijagnozu postavili tri moguća uzroka bolnog ramena: a) sindrom subakromialnog sraza, b) tendinitis m. bicepsa i c) cervikobrahijalni sindrom. Ultrazvučna pretraga je pokazivala patomorfološke promjene u sljedećim strukturama: a) tetiva m. supraspinatusa, b) burze, c) tetiva m. bicepsa d) uredan nalaz. Zanimalo nas je postoji li korelacija između kliničkih i ultrazvučnih nalaza?

Rezultati su analizirani multifaktorijalnom anali-

zom pomoću programa SPSS for Windows.

Pozitivna korelacija postoji između urednog nalaza i cervikobrahijalnog sindroma. Između pojedinih kliničkih dijagnoza u odnosu na tendinitise i burzitis nismo dobili niti pozitivne niti negativne korelacije. Pozitivna korelacija zabilježena je između stanja iza parcijalne rupture tetive m. supraspinatusa i dobi.

Dobiveni rezultati pokazuju da se u našoj praksi klinički i UZ nalazi glede lokalizacije promjena u humeroskapularnom periartritisu ne poklapaju.

Smatramo da su dobiveni rezultati prije svega posljedica nedovoljno precizne kliničke dijagnoze, ali u obzir treba uzeti i mogućnost da patomorfološke promjene dijagnosticirane UZ-om nisu pouzdan pokazatelj uzroka bolova.

Ključne riječi: humeroskapularni periartritis, klinika, UZ pretraga

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice
Gajeva 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HUMEROSKAPULARNOG PERIARTRITISA ULTRAZVUČNOM METODOM

DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERIARTHRTIS HUMEROSCAPULARIS BY ULTRASOUND

Darija Granec ♦ Stanko Belina ♦ Krešimir Granec ♦ Rajko Pavlović ♦ Nataša Smiljanec-Lamot

Cilj rada je rasčlanjivanje patomorfoloških promjena i njihove lokalizacije u strukturama ramena u bolesnika upućenih na ultrazvučnu pretragu s kliničkom slikom bolnog ramena.

Retrospektivno smo analizirali ultrazvučne nalaze ramena od studenog 2007. do lipnja 2008. godine. Pregledano je ukupno 118 bolesnika, prosječne životne dobi 54 godine, u rasponu od 17 do 84 godine, od čega je 50% bilo žena, a 50% muškaraca. Podatke smo analizirali deskriptivno.

Nalazi su podijeljeni u skupine prema lokalizaciji i morfologiji, s time da je kao kriterij za akutne promjene u odnosu na kronične uzeta razlika u debljini tetive u odnosu na kontralateralnu asimptomatsku stranu koja je morala biti veća od 1,5 mm. Od 118 pregledanih bolesnika 38% ih je imalo uredan nalaz. U preostala 73 bolesnika zabilježena je ukupno 121 patomorfološka promjena vezana uz humeroskapularni periartritis, a posebna kategoriju od 9% nalaza odnosila se na ostalu patologiju (zglobni izljev, tumor, distenzija m. deltoideusa, infrakcija glavice humerusa).

Patomorfološke promjene kojima smo dijagnosticirali humeroskapularni periartritis podijelili smo na sljedeći način: a) tetiva m. supraspinatusa 53%: akutni tendinitis 5,5%, kronični kalcificirajući tendinitis 26%, djelomična ruptura 13,5%, potpuna ruptura 8%; b) tetiva duge glave bicepsa 15,5%: akutni tendovaginitis 11,7%, potpuna ruptura 3,8%; c) burzitis 13,5%: subakromijalno-subdeltoidni 8%, subkorakoidni 5,5%; d) tendinitis subskapularisa: akutni 8,1%; e) tendinitis infraspina-tusa: akutni 0,9%; f) ostala patologija 9%.

Rezultati ukazuju da su ultrazvučno verificirane patomorfološke promjene mekih struktura ramena najčešće prisutne na tetivi m. supraspinatusa, 53%, ali u isto vrijeme ih nalazimo i na ostalim strukturama ramena u ukupnom postotku od 47%.

Smatramo da je taj odnos bitan za daljnje ciljno liječenje bolnog ramena, a omjer akutnih u odnosu na kronične tendinitise osobito važan kod odluke o davanju lokalnih infiltracija.

Ključne riječi: humeroskapularni periartritis, diferencijalna dijagnoza, UZ pretraga

¹Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeve 3 ♦ 10000 Zagreb

²Poliklinika Terme Selce ♦ 1. prilaz Ive Lole Ribara 6 ♦ 51266 Selce

³Institut Ruđer Bošković ♦ Bijenička 2 ♦ 10000 Zagreb

MEDICINSKA PROGNOZA RADNIH MOGUĆNOSTI U BOLESNIKA S KRONIČNIM REGIONALNIM BOLNIM SINDROMOM ŠAKE

MEDICAL PROGNOSIS OF WORKING ABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC REGIONAL PAIN SYNDROME OF HAND

Ladislav Krapac¹ ♦ Vlasta Brožičević² ♦ Janko Hančević³ ♦ Amir Dubravić³

Medicinska prognoza radnih mogućnosti (MPRM), ranije poznata kao "ocjena radne sposobnosti", je termin koji bi trebali koristiti reumatolozi kako bi označili smanjenje funkcionalne sposobnosti - najčešće sustava za kretanje.

Tijekom rada u polikliničkoj službi pratili smo funkcionalno stanje sustava za kretanje u 12 bolesnika, 9 žena i 3 muškarca, dobi od 45 do 65 godina, koji su kao jednu od glavnih dijagnoza imali kronični regionalni bolni sindrom (CRPS) šake 1. ili 2. stupnja. Temeljem kliničke slike, rdg pretraga i funkcionalnog testiranja šaka dinamometrom nakon višemjesečne medikamentne i fizikalne terapije postavljena je MPRM. Liječenje je trajalo od 3 do 12 mjeseci. U 8 bolesnika je funkcionalno stanje šaka omogućavalo nastavak profesionalne djelatnosti, u 2 bolesnice predložena je promjena radnog mjesta, a u dvije bolesnice invalidska mirovina. U radu se raspravlja o komorbiditetu u CRPS, dodatnim mogućnostima psihološke obrade, agravaciji ali i disimulaciji te ocjeni funkcije šake ne samo gle-

de snage, već i izdržljivost. To je moguće elektrodinamometrijom sustava "Dynamis" pomoću kojeg je lako odrediti karakteristike biomehaničkog potencijala, odnosno patološkog stanja pojedinih dijelova bolesnikove šake, te numerički konstatirati faze i iznose u progresije ili sanaciji njegovog oboljenja. Promatrani parametri (uz podršku računalnog mjernog sustav s obradbenim algoritmom u programskoj podršci) govore o zamoru pri višestrukom, uzastopnom stisku senzora mjernog sustava te daju konačni jednostavni rezultat obrade - broj (gubitak u sili stiska u vremenu - koeficijent zamora) $[Z]=[N/sek]$, dok drugi evaluacijski parametar govori o energičnosti stiska šake (sila stiska u jedinici vremena) $[E]=[N/sek]$, što može biti od osobite prognostičke vrijednosti pri ocjeni radne sposobnosti zahtjevnih zanimanja u novim tehnologijama gdje su sve češći bolni sindromi prenaprezanja šaka.

Ključne riječi: kronični regionalni bolni sindrom, šaka, radna sposobnost, dinamometrija

¹Reumatološki odjel ♦ Interna klinika ♦ Univerzitetski klinički centar ♦ Prishtina ♦ Kosovo

²Medicinski Fakultet ♦ Univerzitet u Tetovu ♦ Tetovo ♦ Makedonija

³Klinika za fizikalnu terapiju ♦ Univerzitetski klinički centar ♦ Prishtina ♦ Kosovo

⁴Pedijatrijska klinika ♦ Univerzitetski klinički centar ♦ Prishtina ♦ Kosovo

⁵Medicinski fakultet ♦ Univerzitet u Prishtini ♦ Kosovo

POSTSTREPTOKOKNI REAKTIVNI ARTRITIS U ODRASLIH POSTSTREPTOCOCCAL REACTIVE ARTHRITIS IN ADULTS

Sylejman Rexhepi¹ ♦ Remzi Izairi² ♦ Mjellma Rexhepi¹ ♦ Vjollca Sahatçiu-Meka³
Hajrije Hundozi-Hyseni³ ♦ Majlinda Berisha⁴ ♦ Blerta Rexhepi⁵

Cilj rada je pomoći liječnicima u dijagnozi i liječenju poststreptokoknog reaktivnog artritisa (PSReA) odraslih.

Restrospektivno su uključeni bolesnici hospitalizovani u periodu 2000.-2005. godine u Reumatološkom odjelu Interne klinike Kliničkog univerzitetskog centra. Nađeno je 25 bolesnika s dijagnozom poststreptoko-

knog reaktivnog artritisa (PSReA), s artralgijsama ili artritismom. Deset bolesnika s dijagnozom akutne reumatske vrućice, septičnog streptokoknog artritisa ili nespecifičnog reaktivnog artritisa je isključeno.

Dijagnoza PSReA je postavljena u 15 bolesnika odrasle dobi (8 žena i 7 muškaraca; dobi 25-65 godina).

Svi bolesnici su imali kliničke simptome poliartritisa i oligoartritisa u disproporciji s objektivnim nalazom u fizičkom ispitivanju artritisa. Također svi bolesnici su imali negativnu kulturu artritisa u ispitivanom zglobu, dok je u serološkim testovima nađen povećan antistreptolizinski titar i preležana streptokokna infekcija. U 7 bolesnika s preležanim faringitisom (aplicirana je minimalna terapija penicilinom u trajanju od 10 dana). Latentni period od početka bolesti do pojave artritisa je trajao od 6 dana do 5 nedjelja. Artritična simptomatologija je imala prolongirani tok više od tipičnog maksimalnog perioda od 3 nedjelja upoređujući s akutnom reumatskom vrućicom (ARV). Liječenjem s aspirinom nije postignut dovoljan antiinflamacijski efekat

ni u jednog bolesnika, dok terapija s NSAID-ima je dala zadovoljavajući terapijski efekat. Od cjelokupnog broja bolesnika u jednog smo aplicirali indometacin, a u dva bolesnika pronison. Penicilinska profilaksa je provedena u 2 bolesnika do jedne godine. Ni u jednog bolesnika nije aplicirana 5 godišnja profilaksa s penicilinom.

PSReA treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu u odraslih bolesnika s kliničkim simptomima artritisa. Strateško liječenje uključuje aspirin, ostale NSAID-e i kortikosteroide. Kod odraslih bolesnika s PSReA, nema evidencije za dugotrajnu penicilinsku profilaksu.

Ključne riječi: poststreptokokni reaktivni artritis, odrasli

¹Klinika za unutarnje bolesti

Opća bolnica "Sveti Duh" ♦ Sveti Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju

Opća bolnica "Sveti Duh" ♦ Sveti Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

HEERFORDT-WALDENSTROMOV SINDROM U BOLESNIKA S BOLOVIMA U PODRUČJU LIJEVOG TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA - PRIKAZ BOLESNIKA

HEERFORDT-WALDENSTROM SYNDROME IN PATIENT WITH LEFT TEMPOROMANDIBULAR JOINT PAIN - A CASE REPORT

Marinko Artuković¹ ♦ Ana Aljinović² ♦ Irena Nadinić-Artuković¹ ♦ Maja Paar-Puhovski²

Heerfordt Waldrenstrom sindrom oblik je akutne sarkoidoze koji obuhvaća uveitis, parotitis i parezu facijalisa. Svi navedeni simptomi ne moraju biti prisutni, a mogu se javiti umor i povišena temperatura, periferna i medijastinalna limfadenopatija, te poliartritis. Dijagnoza se potvrđuje PHD nalazom epitelooidnih granuloma bez kazeozne nekroze iz bioptičkog materijala parotide, slinovnica ili zahvaćenog limfnog čvora.

Ovdje prikazujemo tridesetpetogodišnjeg bolesnika koji je upućen na reumatološku obradu zbog povišene sedimentacije, kroničnog umora i jakih bolova u području lijevog temporomandibularnog zgloba. Mjesec dana ranije pregledan je u hitnoj oftalmološkoj ambulanti zbog iridociklitis te je isti dan pregledan i kod otorinolaringologa zbog osjećaja otečenosti lica, boli i tinitusa lijevog uha, no nađena je samo upalno promijenjena sluznica nosa. Tri dana kasnije bolesnik je obrađen u hitnoj neurološkoj ambulanti zbog naglo nastale periferne pareze lijevog n. facijalisa, napravljena je magnetska rezonancija mozga, nalaz je bio uredan.

U reumatološku ambulantu bolesnik dolazi s bolom i oteklinom u području lijevog temporomandibularnog zgloba. Učini se ultrazvuk koji pokaže urednu eho-

strukturu zgloba, no zabilježi se uvećana parotida s više nehomogenih, ehogenih zona, što upućuje na parotitis. Prikazuje se i povećan limfni čvor supraklavikularno desno te se napravi citopunkcija parotide i čvora. U daljnjoj obradi napravi se scintigrafija radioaktivnim galijem kojom se uz tipičan "panda znak" uslijed nakupljanja u projekciji suznih žlijezda i obih parotida, pokaže i nakupljanje u projekciji gornjeg medijastinuma paramedijalno desno. Laboratorijski nalazi pokazuju povišenu sedimentaciju eritrocita te povišene vrijednosti angiotenzinske konvertaze, poliklonalnu hipergamaglobulinemiju te mikroalbuminuriju. KKS, elektroforeza proteina, ANA, anti-dsDNA, p-ANCA, c-ANCA, SS-A, SS-B, komplement su bili u granicama normale, kao i RTG srca i pluća. Dijagnoza Heerfordt Waldrenstromovog sindroma se potvrdi nalazom citopunkcije tj. elemenata nekazeozne granulomatozne upale. Započeto je liječenje kortikosteroidima. Dva mjeseca kasnije bolesnik se subjektivno bolje osjeća, nema osjećaj umora. Više nema znakova uveitisa, lezije facijalisa niti otekline parotidnih žlijezda. Redovito je pod kontrolom oftalmologa, neurologa i interniste.

Ključne riječi: temporomandibularna bol, sarkoidoza, Heerfordt Waldrenstrom sindrom

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

**POSTOJI LI KORELACIJA
IZMEĐU KRONIČNE VRATOBOLJE,
FUNKCIJE I RADIOLOŠKOG NALAZA?**

**IS THERE A CORRELATION
AMONG CHRONIC NECK PAIN,
FUNCTION AND RADIOLOGICAL FINDINGS?**

Zoja Gnjidić ♦ Rossana Čizmić ♦ Branko Vukšić

Poznato je da degenerativne promjene na kralježnici ne moraju biti i ograničavajući funkcijski čimbenik. Ipak, povezanost između stupnja degenerativnih promjena i funkcionalnog statusa i dalje je nejasna.

U 60 zaposlenih bolesnica s kroničnom aksijalnom vratoboljom (trajanja >3 mjeseca), koje su ambulantno liječene u našoj Poliklinici, usporedili smo funkcijski status s radiološkim nalazom. Željeli smo vidjeti postoji li korelacija između promatranih parametara. Praćena skupina bila je dobi 30-60 godina. Klinička klasifikacija vratobolje učinjena je prema Haldemanu (2008.). Svima je učinjen funkcionalni status-opseg pokreta (cervikalnim goniometrom), manualni mišićni test vratno i radiološka obrada (AP i lateralne snimke). Sve su ispitanice ispunile upitnik boli i samo-procjenju funkcionalne sposobnosti (Oswestry disability indeks).

Prosječna životna dob ispitanica iznosila je 43±4,1 godina. Opseg pokreta vratne kralježnice bio je smanjen u onih koje su imale napetu vratnu muskulaturu i bio je sličan u mlađih i starijih ispitanica, te u onih s manjim ili većim degenerativnim promjenama na kralježnici. Starije osobe su imale statistički značajno češće radiološke promjene u smislu degenerativnih promjena. Nije nađena razlika u duljini trajanje simptoma vratobolje spram dobi. Bol u vratu bila je jačeg intenziteta u mlađih ispitanica, a intenzitet bola nije bio sukladan stupnju radioloških promjena.

Rezultati ukazuju da stupanj i veličina radioloških degenerativnih promjena na vratnoj kralježnici nisu sukladni intenzitetu bola i funkcionalnom nalazu. Slične rezultate nalazimo i u novijoj literaturi.

Ključne riječi: vratobolja, funkcija, radiološke promjene

¹Dom zdravlja Zagreb - Centar ♦ Runjaninova 4 ♦ 10000 Zagreb

²Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeve 3 ♦ 10000 Zagreb

**OSTEOARTRITIS KOLJENA
S OBZIROM NA NEKE FAKTORE RIZIKA
KNEE OSTEOARTHRITIS
WITH REGARD TO SOME RISK FACTORS**

Dalibor Drugović¹ ♦ Ladislav Krapac²

U slučajno odabranom uzorku od 53 bolesnika koji su se zbog tegoba koljenskih zglobova javljali u reumatološku ambulantu tijekom 2 mjeseca praćeni su putem anamneze, kliničkog i rđg pregleda neki mogući faktori rizika za nastanak i razvoj osteoartritisa.

Poredbena skupina od 31 muškarca i 22 žene, koji su bolovali od bolnih sindroma kralježnice, bila je po spolu i dobi izjednačena s ispitivanom skupinom.

Osteoartritis koljena se značajno ranije javlja u žena (47,1±9,8 godina) nego u muškaraca (53,2±5,2;

P <0,01). Nije utvrđeno da su osteoartritične promjene češće u ispitanika s nižom kvalifikacijskom strukturom. Način obavljanja rada - pretežno stojeći i hodajući, kao i nošenje težih tereta češće su navodili ispitanici s osteoartritisom koljena. Prateći pojavu osteoartritisa koljena u sklopu općeg morbiditeta nije utvrđeno da je on znatno češće povezan s bolestima nekih drugih sistema.

Ozljede lokomotornog sistema, osobito potkoljenica, potvrđene su kao značajan faktor rizika u nastanku osteoartritisa koljena (13,2% prema samo 3,8% ozlje-

da potkoljenica u poredbenoj skupini; P<0,05). Umjerenom jak i izrazit adipozitet znatno češće je zabilježen u ispitanika s osteoartritičnim promjenama koljenskih zglobova. Osobito je to bilo izraženo u adipoznih žena (18,2% adipoznih s osteoartritisom koljena prema 9,7% adipoznih ali bez simptoma osteoartritisa koljena). Osteoartritis koljena je znatno češće smanjivao funkcionalnu sposobnost lokomotornog sistema u umjerenom i/ili jačem stupnju.

Gljučne riječi: osteoartritis, koljeno, faktori rizika

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu ♦ Nikole Andrića 3 ♦ 10010 Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

³Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb

DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA REITEROVE BOLESTI I PSORIJATIČNOG SPONDILITISA NA TEMELJU KVANTITATIVNE DERMATOGLIFSKE ANALIZE DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA

DIFERENTIAL DIJAGNOSTICS BETWEEN REITER'S DISEASE AND PSORIATIC SPONDYLITIS IN MEN USING QUANTITATIVE DERMATOGlyphic ANALYSIS OF DIGITOPALMAR COMPLEX

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić² ♦ Ivo Jajić³

Reiterovu bolest karakteriziraju seronegativni recidivirajući artritis, konjunktivitis, uretritis, spondilitis i HLA B27 antigen u približno 75% bolesnika. Kako kožne promjene mogu biti slične psorijatičnom artritisu, odnosno spondilitisu, a u cilju diferencijalne dijagnostike, kvantitativnom dermatoglifskom analizom istražen je crtež na prstima i dlanovima u 20 bolesnika s Reiterovom bolešću i u 20 bolesnika s psorijatičnim spondilitisom. Obje skupine su uspoređene s kontrolnom od 200 fenotopski zdravih muškaraca Zagrebačke regije iz Instituta za antropologiju iz Zagreba.

Ispitane su 22 varijable (broj kožnih grebenova na svakom od deset prstiju, četiri varijable na oba dlana - broj kožnih grebenova između triradijusa a-b, b-c i c-d, atd kut, uz četiri izvedene varijable - sveukupni broj kožnih grebenova na svakoj ruci prstiju posebno, obje ruke zajedno te obostrani zbroj atd kutova).

Statistički značajne razlike u skupini muškaraca s Reiterovom bolešću prema kontroli pronađene su u 9 varijabli, u smislu povećanja broja kožnih grebenova u osam: na prvom i trećem prstu šake obostrano, petom prstu lijeve, ukupnom broju prstiju svake šake posebno

i obje zajedno te smanjenja broja kožnih grebenova između triradijusa b-c lijevog dlana.

Statistički značajne pak razlike u skupini muškaraca s psorijatičnim spondilitisom prema kontroli nađene su u 12 varijabli u smislu smanjenja broja kožnih grebenova na drugom, trećem, četvrtom i petom prstu desne ruke, sveukupnom zbroju prstiju desne ruke, zatim na drugom, trećem i petom prstu lijeve ruke, sveukupnom zbroju prstiju lijeve ruke, atd kutu lijeve ruke te obostranom zbroju atd kutova i obostranom zbroju svih deset prstiju ruku.

Međusobne razlike između obje bolesti nađene su u 14 varijabli: prvom, drugom, trećem, četvrtom i petom prstu desne šake, prvom, drugom, trećem i petom prstu lijeve šake, sveukupnom zbroju prstiju desne i lijeve šake, atd kutu lijevog dlana, obostranom zbroju atd kutova i obostranom zbroju svih deset prstiju ruku.

Zaključno se može reći, kako bi dermatoglifi mogli poslužiti u diferencijalnoj dijagnostici između Reiterove bolesti i psorijatičnog spondilitisa.

Gljučne riječi: dermatoglifi, Reiterova bolest, psorijatični spondilitis, diferencijalna dijagnoza

CREST SINDROM - POTEŠKOĆE LIJEČENJA CREST SYNDROME - TREATMENT CHALLENGES

Doris Stamenković ♦ Nives Štiglić-Rogoznica ♦ Endi Radović

CREST sindrom jedan je od oblika sistemske skleroze, kojeg još nazivamo ograničena kožna skleroderma. CREST je akronim koji ukazuje na vidljiva obilježja bolesti: "C" - subkutana kalcinoza, "R" - Raynaudov fenomen, "E" - ezogafealna disfunkcija, "S" - sklerodaktilija, "T" - teleangiektazija, najčešće prisutnih na koži lica i prstiju ili sluznici usne šupljine. Međutim, CREST sindrom je puno kompleksniji od samih vanjskih obilježja bolesti. Tijekom oboljenja razvijaju se i manifestacije drugih organskih sustava kao plućna hipertenzija, srčane smetnje, zatajene bubrege te različiti neurološki poremećaji. Artralgije su česte (u 90% bolesnika) uz koje se može javiti i slabost miškulature, pa je to glavni razlog zašto se većina takvih bolesnika upućuje reumatologu ili fizijatru koji kasnije preuzima ulogu vodećeg specijaliste u praćenju bolesti.

Prikazujemo 59-godišnju bolesnicu koja je prvi put hospitalizirana 1976. godine u Klinici za dermatologiju KBC-a Zagreb zbog sklerodaktilije. Tada je kratko vrijeme liječena d-penicilaminom, što je prekinuto zbog pojave alergije na penicilin. U razdoblju 1987.-2006. godine bolesnica nije ciljano liječena. U našem Odjelu za reumatske bolesti i rehabilitaciju hospitalizirana je 2006. godine. Kod primitka bolesnica je imala teleangiektazije kože lica, sklerodaktiliju, subkutane kalcinozne promjene na ekstenzijskim stranama laktova i prstiju šaka, od kojih su neke bile inficirane. Žalila

se na otežano gutanje i bolove u više zglobova. Laboratorijske pretrage pokazale su ubrzanu sedimentaciju eritrocita, povišen C reaktivni protein, anemiju kronične bolesti, a rendgenogrami šaka i pasaža jednjaka potvrdili su dijagnozu CREST sindroma.

Poteškoće i izazov u liječenju odrazile su se isprva u činjenici da bolesnica nije imala saznanja ni o vrsti oboljenja niti o prognozi. Stoga je naša prva zadaća bila sveobuhvatna edukacija, kako o promjeni načina života, tako i o nužnosti svakodnevnog vježbanja. Medikamentna terapija sastojala se od glukokortikoida u primjerenj dozi, bolest modificirajućeg lijeka, nesteroidnog antireumatika, inhibitora protonske pumpe, antibiotika (zbog inficiranih kalcinoza). Izbor fizikalne terapije iziskivao je dodatni oprez i nadzor. Krioterapija je primijenjena za upalno podražene zglobove osim šaka, za koje smo upotrijebili parafino-mehanoterapiju, neutralne temperature. Od elektroprocedura odlučili smo se za analgesorptivne struje.

CREST sindrom važno je dijagnosticirati u ranoj fazi bolesti, jer je u tom slučaju terapijski pristup jednostavniji i rezultati liječenja te suradljivost bolesnika bolja. Zbog kompleksnosti liječenja nužna je i suradnja s liječnicima drugih specijalnosti.

Ključne riječi: CREST sindrom, poteškoće liječenja, prognoza.

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Klinika za traumatologiju Zagreb ♦ Draškovićeva 19 ♦ 10000 Zagreb

ASEPTIČNA NEKROZA GLAVE BEDRENE KOSTI - PRIKAZ BOLESNIKA

AVASCULAR NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD - A CASE REPORT

Iva Popović³ ♦ Đurđica Babić-Naglić¹ ♦ Božidar Ćurković¹ ♦ Ante Muljačić³ ♦ Tatjana Nikolić³
Kristina Potočki² ♦ Maja Prutki² ♦ Iva Žagar¹ ♦ Nadica Laktašić-Žerjavić¹ ♦ Porin Perić¹

Aseptična, avaskularna ili osteonekroza glave bedrene kosti su sinonimi za infarkt ili smrt kosti uzroko-

van poremećajem cirkulacije koji može biti idiopatski, sekundarni ili postraumatski. Najčešći uzrok je prijelom

vrata bedrene kosti, a od sekundarnih uzroka su prekomjerno konzumiranje alkohola, kortikosteroidna terapija, pankreatitis, bolesti jetre i bubrega, hiperkoagulabilnost, radioterapija, kemoterapija, pušenje, trudnoća, poremećaj metabolizma lipida i metaboličke bolesti (osteoporoza, osteomalacija, Gaucherova bolest), srpasta anemija i sistemski lupus, a vrlo rijetko spominje se i hiperparatireoidizam. Dijagnoza i stupanj težine promjena glave femura zbog nekroze određuje se na temelju radiološke obrade. Magnetska rezonancija (MR) je najspecifičnija i najosjetljivija metoda za dijagnostiku i praćenje progresije ove bolesti. Važno je naglasiti da postoji 50% mogućnost afekcije kontralateralnog kuka bez prisutnosti simptoma. Temelj konzervativnog liječenja je uklanjanje rizičnih čimbenika, analgezija i rasterećenje zglobova. Od kirurških metoda u ranoj fazi provodi se "core decompression" kojom se uklanja nekrotični dio kosti, smanjuje tlak u venama kosti, pospješuje revaskularizacija i cijeljenje. Takvim načinom može se odgoditi ugradnja totalne endoproteze kuka.

U radu je prikazana 64 godišnja bolesnica, sveučilišna profesorica, koja je primljena u kliniku radi dijagnostičke obrade zbog bolova u desnom kuku trajanja dva mjeseca. U anamnezi navodi u mladosti verificiranu spondilolistezu L4 kralješka III. stupnja s kroničnom desnostranom lumboishijalgijom, u dva navrata preboljelu duboku vensku trombozu lijeve potkoljenice, učestale uroinfekcije, dugotrajno pušenje i pretilost. Kod pregleda se žali na jake bolove u desnom kuku i preponi sa širenjem duž vanjske strane natkoljenice koji se pogoršavaju opterećenjem. Klinički je bolna i izrazito ograničena unutarnja rotacija desnog kuka. Ostali klinički nalaz sustava za kretanje i opći status bili su uredni. Učinjenom laboratorijskom obradom nađene su uredne vrijednosti sedimentacije eritrocita, kompletne krvne slike, C-reaktivnog proteina i alkalne fosfataze, patološke vrijednosti kolesterola (5,7 mmol/L) i LDL-a (3,5 mmol/L) te u nekoliko navrata povišene vrijednosti serumskog kalci-

ja (2,92 mmol/L, 2,75 mmol/L, 2,82 mmol/L). Densitometrijski je utvrđena osteopenija. Imunološka i mikrobiološka obrada je bila negativna. Na radiološkoj snimci zdjelice postavljena je sumnja na aseptičnu nekrozu glave desnog femura što je potvrđeno nalazom MR gdje su prikazane početne avaskularne promjene u glavi lijevog femura (depresija sa sklerozom). S obzirom na postavljenu dijagnozu avaskularne nekroze glave desnog kuka i ranije verificiranu spondilolistezu L4 kralješka bili smo u dvojbi kojem operacijskom zahvatu prvo pristupiti te se u dogovoru s kirurgom i vertebrologom odlučilo prvo za operaciju desnog kuka (TEP). U tijeku preoperativne pripreme zbog povišenih vrijednosti serumskog kalcija, učinjena je dodatna laboratorijska obrada koja je pokazala povišene vrijednosti paratireoidnog hormona (PTH intact serum 11,0 pmol/L) uz ultrazvučno verificiran adenom donje paratiroidne žlijezde koji je operativno odstranjen i postignute su uredne vrijednosti serumskog kalcija. Mjesec dana nakon toga učinjena je totalna endoproteza desnog kuka, a godinu dana nakon toga stražnja spondilodeza L4/L5 i L5/S1 kralješka.

Ovaj prikaz bolesnice je zanimljiv radi tumačenja etiološke povezanosti između aseptične nekroze glave bedrene kosti i hiperparatireoidizma budući da u svjetskoj literaturi ima vrlo malo radova o povezanosti i koincidenciji te patologije. U naše bolesnice su bili prisutni do sada već poznati rizični faktori za razvoj aseptične nekroze glave bedrene kosti uz novootkriveni primarni hiperparatireoidizam kao rijetko prisutan rizični čimbenik za ovu bolest.

Na osnovu prikaza bolesnika, naša preporuka je da se u bolesnika s aseptičnom nekrozom glave bedrene kosti, uz osnovne laboratorijske pretrage učine i serumske vrijednosti kalcija kako ne bismo previdjeli postojanje hiperparatireoidizma kao jednog od rizičnih faktora nastanka te patologije.

Ključne riječi: aseptična nekroza, hiperparatireoidizam, kalcij

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

BIOLOŠKA TERAPIJA U REUMATOIDNOM ARTITISU - REALNA MOGUĆNOST POSTIZANJA POTPUNE REMISIJE

BIOLOGIC THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS - REAL POSSIBILITIES OF FULL REMISSION

Branimir Anić

Reumatoidni artritis (RA) upalna je reumatska bolest sa značajnim izravnim utjecajem na opće zdravlje populacije i bolest sa značajnim socioekonomskim posljedicama. Otprilike 0,5-1,0% europske populacije boluje od RA. Riječ je o bolesti koja značajno skraćuje životni vijek i značajno utječe na radni vijek i invalidnost bolesnika. Invalidnost i funkcionalna nesposobnost u početku RA jasno korelira s upalnom aktivnosti. U kasnijim fazama bolesti funkcionalna nesposobnost prvenstveno korelira sa stupnjem radiološki verificiranih strukturnih promjena. Brojne su dobro dokumentirane studije pokazale da je razina upalnih parametara obrnuto proporcionalna s funkcionalnom sposobnosti bolesnika. Više razine upalnih reaktanata kao što je CRP, izravno su povezane sa stupnjem oštećenja zglobova i kasnijom radiološkom progresijom RA. Na temelju takvih spoznaja pretpostavljeno je da bi se pravodobnom djelotvornom kontrolom i suzbijanjem upalne aktivnosti mogla potpuno spriječiti strukturna oštećenja s posljedičnom trajnom invalidnošću.

Studija ASPIRE pokazala je da je veća sustavna izraženost upale povezana sa značajnijim strukturnim oštećenjem - drugim riječima, pokazano je da viša razina CRP-a ukazuje na rizik većeg strukturnog oštećenja (erozija). U skupini bolesnika s višom početnom razinom CRP-a, primjenom infliksimaba postignut je bolji učinak na radiološku progresiju bolesti (u usporedbi s onima koji su imali nižu razinu CRP). No, osnovni rezultati studije ASPIRE zapravo su pokazali djelotvornost biološke terapije, konkretno infliksimaba, u ranim fazama RA, odnosno pokazali su prednost primjene kombinacije metotreksata i infliksimaba u bolesnika s kratkotrajnom bolesti u odnosu na standardni monoterapijski pristup primjenom metotreksata.

Nakon spoznaje i brojnih dokaza o djelotvornosti bioloških lijekova u liječenju RA postavljeno je pi-

tanje optimalnog terapijskog pristupa. Studija BeSt usporedila je djelotvornost nekoliko različitih terapijskih protokola u liječenju bolesnika s ranim RA. Uspoređeni su: 1. klasični sekvencijski monoterapijski pristup (metotreksat kao prvi lijek, potom sulfasalazin i leflunomid); 2. "step up" pristup dodavanjem dugog i trećeg temeljnog antireumatika (sulfasalazin i hidroklorokin); 3. inicijalna kombinacija temeljnih lijekova (MTX i SLZ) s glukokortikoidima, te konačno 4. inicijalna kombinacija metotreksata i infliksimaba. Rezultati studije BeSt ukazuju da je ranom primjenom kombinacije temeljnih antireumatika (metotreksata) i inhibitora TNF α (infliksimaba) moguće postići potpunu kliničku remisiju i radiološko poboljšanje. Nadalje, pokazano je da bolesnici koji su od početka primali kombiniranu terapiju (MTX + IFX) imaju manja radiološka oštećenja u odnosu na bolesnike kojima je prema terapijskom protokolu kombinirana primjena MTX+IFX započeta kasnije (nakon neuspjeha primjene DMARD). Budući da je time reducirana stopa bolovanja za bolesnike s RA, može se zaključiti da je inicijalna terapija kombinacijom MTX-a i biološkog lijeka (infliksimaba) financijski opravdana. Studija BeSt pokazala je bolje kratkoročne i dugoročne rezultate inicijalne primjene kombinacije infliksimaba i metotreksata u odnosu na klasičnu sekvencijsku monoterapiju temeljnim antireumatikom (MTX), u odnosu na "step up" terapijski pristup dodavanjem drugih temeljnih antireumatika (SLZ, HQ) i konačno u odnosu na naknadno uvođenje kombiniranog liječenja metotreksatom i infliksimabom nakon neuspjeha prethodnog liječenja temeljnim antireumatikom. Studija BeSt pokazala je da je moguće postići potpunu remisiju u bolesnika s RA - bolesnici koji su inicijalno liječeni primjenom infliksimaba i metotreksata u značajnom su postotku postigli kliničku remisiju i mogli su prekinuti uzimanje svih lijekova za RA - postignuta je tzv. *drug free remission*.

Uz prepoznavanje komparativnih prednosti pojedinih strateškog terapijskog pristupa jasno je da je potrebno terapiju maksimalno individualizirati, odnosno prilagoditi svakom pojedinom bolesniku. Da bi se svakom bolesniku propisala optimalna terapija potrebno je na vrijeme prepoznati rizične faktore za progresiju bolesti. EULAR-ove smjernice za postupak s bolesnicima koji imaju rani artritis naglašavaju da je osnovni cilj liječenja postizanje remisije te da se liječnik u postizanju cilja treba služiti praćenjem pokazatelja kliničke aktivnosti bolesti i učinka terapije. U svakog je pojedinog bolesnika s upalnom artropatijom potrebno učiniti standardiziranu obradu koja uz fizikalne parametre (broj otečenih/bolnih zglobova), podrazumijeva određivanje upalnih parametara (SE, CRP) seroloških prediktora razvoja erozivne bolesti (anti-CCP i RF) te radiološku obradu s ustanovljavanjem prisutnosti erozija

na početku bolesti.

Rezultati kliničkih studija pokazali su da je primjenom ranom dijagnostičkom obradom te uvođenjem primjerene i dokazano učinkovite terapije moguće postići potpunu kliničku remisiju reumatoidnog artritisa. Štoviše, u nekih je bolesnika remisija održana čak i nakon ukidanja svih lijekova. Rezultati rane primjene bioloških lijekova u liječenju RA iz temelja mijenjaju dosadašnje stavove i opravdavaju suvremeni "agresivniji" dijagnostičko-terapijski pristup. Postizanje remisije koja se održava i bez uzimanja lijekova za RA nameće pitanje o mogućnosti trajnog izlječenja reumatoidnog artritisa. Postavljanje potpune remisije za terapijski cilj u bolesnika s RA prije desetak godina reumatolozima je bilo posve nezamislivo, no rezultati pokazuju da je to realno dohvatljiv klinički ishod.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, biološka terapija

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

IBANDRONAT (BONVIVA®) I.V. - PRVI BISFOSFONAT U KVARTALNOJ PRIMJENI

IBANDRONATE (BONVIVA®) I.V. - THE FIRST BISPHOSPHONATE IN QUARTAL APPLICATION

Mirko Koršić

Ibandronat (Bonviva®) je prvi bisfosfonat koji se primjenjuje u liječenju osteoporoze u mjesečnom intervalu.

Njegova učinkovitost dokazana je u velikom multicentričnom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju BONE (iBAndronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe), koje je uključivalo 2946 žena s postmenopausalnom osteoporozom. Primjena ibandronata (Bonvive®) u dozi od 2,5 mg/dan dovela je, nakon 3 godine, do smanjenja učestalosti prijeloma kralježaka za 62%, odnosno za 50% u bolesnica koje su dobivale lijek intermitentno. U ispitanica s najvećim rizikom (T sc. vrata bedrene kosti <-3 SD) dokazano je smanjenje učestalosti nevertebralnih prijeloma za 69%.

U ispitivanju MOBILE (Monthly Oral iBAndronate In LadiEs) dokazano je da je mjesečni režim primjene ibandronata barem jednako učinkovit kao i dnevni, te da primjena ibandronata (Bonvive®) u dozi od 150 mg jednom mjesečno, dovodi do značajno većeg povećanja BMD-a i u lumbalnoj kralježnici i u proksimalnom dijelu bedrene kosti, u odnosu na dnevni oblik lijeka.

U objavljenom metaanalizi Harrisa i sur., obrađeni su podaci iz četiri velika klinička ispitivanja: BONE, MOBILE, DIVA i "IV dose fracture study", tijekom kojih su bolesnice dobivale ibandronat (oralno ili intravenoski) ili placebo. Cilj analize bio je procijeniti učinak različitih godišnjih kumulativnih doza ibandronata (Bonvive®) na smanjenje rizika od nevertebralnih prijeloma. Statistička analiza ovako skupiniranih 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.

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

U opservacijskoj studiji provedenoj na 177 552 ispitanice s postmenopausalnom osteoporozom koje su bile na tjednoj terapiji bisfosfonatima, manje od 45%

ispitanica je bilo zadovoljavajuće ustrajno tijekom 1 godine. U ispitivanjima koja su proveli Emkey i suradnici, te Hadji i suradnici, pokazano je da značajno veći broj bolesnica izražava sklonost mjesečnoj primjeni lijeka u odnosu na tjednu. Sličan rezultat pokazan je i u Hrvatskoj PROMO studiji (PReference for Once Monthly bisphosphonate).

Za bolesnice koje ne mogu biti liječene oralnim bisfosfonatima, moguća terapijska opcija je intravenaska primjena ibandronata (Bonvive®). To su bolesnice koje ne mogu biti u uspravnom položaju nakon uzimanja lijeka, bolesnice s vrijedom jednjaka, želuca ili dvanaesnika, smetnjama gutanja i oslabljenim kognitivnim funkcijama. U tom smislu, mogućnost intravenuske primjene ibandronata (Bonvive®) predstavlja značajan doprinos u izboru bisfosfonata kao terapijske opcije i u one male skupine bolesnica koje ne mogu uzimati bisfosfonate na usta, čak niti ako se primjenjuju jednom mjesečno.

Ključne riječi: ibandronat (Bonviva®), osteoporoza

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;19:1241-1249.

2. Reginster JY, Adami S, Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-661.

3. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24:237-245.

4. Recker RR, Gallagher R, Amonkar M. et al. Medication persistence is better with weekly bisphosphonates, but it remains suboptimal. *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl 1):SA 407.

5. Emkey R, Koltun W, Beusterien K. et al. Patient preference for once monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, crossover trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895-1903.

6. Hadji P, Minne H, Pfeifer M. et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, crossover study (BALTO II). *Joint Bone Spine* 2008;75:303-310.

7. 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 reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

ALENDRONAT I VITAMIN D (FOSAVANCE®) U POSTMENOPAUSALNOJ OSTEOPOROZI

ALENDRONATE AND VITAMIN D (FOSAVANCE®) IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Nadica Laktašić-Žerjavić¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Simeon Grazio³

Suvremeni zahtjevi prema lijeku za liječenje osteoporoze jesu: sposobnost primarne i sekundarne prevencije prijeloma, kako prijeloma kralješka (VF - Vertebral Fracture) tako i perifernih prijeloma (NVF - Non-Vertebral Fracture) uključujući i prijelom kuka (HF - Hip Fracture), da se taj učinak održava ci-

jelo vrijeme uzimanja lijeka uz dobar sigurnosni profil, kao i da se zadržava po prekidu uzimanja lijeka te da je sam način uzimanja lijeka jednostavan i prihvatljiv za bolesnika. Navedeno se prvo mora potvrditi kliničkim istraživanjima, a potom i iskustvom u praksi. Alendronat, odnosno kombinacija alendrona-

ta 70 mg i D vitamina 2800 IJ (Fosavance®) u jednoj tableti za tjednu primjenu zadovoljava sve gore navedene zahtjeve.

Alendronat dovodi do porasta BMD. Još 1995. godine su Liberman i suradnici pokazali da alendronat (10 mg/dan, kroz 3 godine) u žena u postmenopauzi s osteoporozom ($L1-L4 T \leq -2,5 SD$) nakon 3 godine liječenja povećava BMD na slabinskoj kralježnici za 8,8% i na vratu bedrene kosti za 5,9% u odnosu na placebo (1).

Alendronat suprimira markere koštane pregradnje. FOSIT studija (2) je pokazala da alendronat (10 mg/dan, kroz 1 godinu + 1000 mg elementarnog Ca) u žena u postmenopauzi s niskim BMD (BMD na slabinskoj kralježnici $\leq 0,68 g/cm^2 \approx T \leq -2,1 SD$), za 52% snižava vrijednost koštane AP kao pokazatelja koštane izgradnje, dok se vrijednost urinarnog N-telopeptida (razgradnog produkta tip I kolagena) kao markera koštane razgradnje smanjila za 74% (2).

Alendronat u prevenciji prijeloma. U svrhu utvrđivanja snage alendronata u prevenciji prijeloma dizajnirana je FIT studija (Fracture Intervention Trial) s dva smjera istraživanja (3,4). Jedan smjer dizajniran je s ciljem utvrđivanja učinaka alendronata (5 mg/dan kroz 2 godine, potom 10 mg/dan treću godinu uz 500 mg elementarnog Ca i 250 IJ vitamina D) na prevenciju VF i NVF u žena u postmenopauzi (n 2027, 1022 alendronat, 1005 placebo) s niskim BMD (BMD na vratu bedrene kosti $\leq 0,68 g/cm^2 \approx T-2,1 SD$) i preegzistentnom VF (70% 1 VF, 30% ≥ 2 VF) (3).

Navedena studija je pokazala da je rizik od razvoja novih, morfometrijskih VF smanjen za 47% u odnosu na placebo (RR 0,53, 95% CI 0,41-0,68; 145:78 VF), uz promjenu BMD na slabinskoj kralježnici za 6,2% u odnosu na placebo. Rizik od multiplih VF smanjen je za čak 90% (RR 0,10, 95% CI 0,05-0,22, 47:5 VF) u odnosu na placebo. Rizik od razvoja klinički manifestnih VF je smanjen za 55% (RR 0,45, 95% CI 0,27-0,72; 50:23 VF). Rizik od prijeloma kuka smanjen je za 51% (RR 0,49, 95% CI 0,23-0,99; 22:11 HF) uz porast BMD na vratu bedrene kosti za 4,1% u odnosu na placebo.

Drugi smjer dizajniran je sa ciljem utvrđivanja učinka alendronata (5 mg/dan kroz 2 godine, potom 10 mg/dan iduće 2 godine uz 500 mg elementarnog Ca i 250 IJ vitamina D) na redukciju rizika od klinički manifestnih prijeloma u žena u postmenopauzi (n 4432, 2214 alendronat, 2218 placebo) s niskim BMD (BMD na vratu bedrene kosti $\leq 0,68 g/cm^2 \approx T-2,1$ do $-1,6 SD$), ali bez preegzistentne VF (4). Bilo je važno dokazati učinkovitost lijeka na prevenciju prijeloma u žena s niskim BMD, a bez VF jer one predstavljaju većinu bolesnica u svakodnevnoj praksi, obzirom da samo 10-15% žena u postmenopauzi ima VF.

Navedena studija je pokazala smanjenje rizika od razvoja novih, morfometrijskih VF za 44% u odnosu na placebo (RR 0,56, 95% CI 0,39-0,80; 78:43 VF, NNT 60), uz promjenu BMD na slabinskoj kralježnici za 6,6% u odnosu na placebo. Rizik od prijeloma kuka je smanjen za 21% (RR 0,79, 95% CI 0,43-1,44; 24:19 HF) uz porast BMD na vratu bedrene kosti za 4,6% u odnosu na placebo. Kada su izdvojene ispitanice s BMD $< -2,5$ na vratu bedrene kosti onda je rizik od VF bio smanjen za 50% (RR 0,50, 95% CI 0,31-0,82, 44:22 VF, NNT 35), a rizik od prijeloma kuka za 56% (RR 0,44, 95% CI 0,18-0,97, 18:8 HF, NNT 81) u odnosu na placebo (4).

Prema WHO osteoporoza je definirana kao BMD $< -2,5$ i/ili kao prisustvo osteoporotičnog prijeloma i tada je indicirano medikamentozno liječenje. Skupna analiza učinka alendronata u ispitanica iz FIT studije (3,4) koje su imale ili BMD $< -2,5$ ili prisustvo VF je pokazala redukciju rizika od morfometrijskih VF za 48%, kliničkih VF za 45% i prijeloma kuka za 53% u odnosu na placebo (5). Redukcija rizika od klinički manifestnih VF postala je signifikantna već nakon 12 mjeseci, a od prijeloma kuka nakon 18 mjeseci (5).

Zaključak FIT studije je da alendronat reducira rizik od prijeloma za sve glavne osteoporotične prijelome u žena u postmenopauzi s osteoporozom definiranom bilo preko BMD ili prisustvom VF te da taj učinak nastaje rano u toku liječenja uz potrebu liječenja malog broja bolesnica za prevenciju jednog prijeloma (3,4,5).

Alendronat je učinkovit u primarnoj i sekundarnoj prevenciji osteoporotičnih prijeloma žena u postmenopauzi što je pokazala i najnovija metaanaliza (Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.) koja je obuhvatila 11 studija objavljenih od 1996. do 2007. (n=12.068). Zaključeno je da alendronat (10 mg/dan) dovodi do klinički i statistički značajne redukcije VF, NVF, prijeloma kuka i podlaktice u sekundarnoj prevenciji (žene s niskim BMD i time povećanim rizikom od prijeloma i/ili žene s osteoporotičnim prijelomom), dok u primarnoj prevenciji (žene s BMD blizu normalnih vrijednosti ili bez osteoporotičnog prijeloma) značajno smanjuje rizik od VF (6).

Desetogodišnja primjena alendronata. Proširenje studije Libermana i sur. (1) je pokazala da alendronat (10 mg/dan kroz 10 godina) dovodi do kontinuiranog porasta BMD kroz svih 10 godina liječenja s ukupnim porastom od 13,7% na slabinskoj kralježnici i 5,4% na vratu bedrene kosti u odnosu na početne vrijednosti (7). Prekid petogodišnjeg liječenja alendronatom je doveo do umjerenog pada BMD na vratu bedrene kosti uz zadržan manji porast BMD na slabinskoj kralježnici, mjereno 5 godina po prekidu liječenja (7). Također, po prekidu liječenja alendronatom, zabilje-

žen je porast markera koštane razgradnje (urinarni N-telopeptid) unutar jedne godine, uz potom stabilizaciju i održavaje vrijednosti nižom za oko 50% od početne do kraja 10-te godine praćenja (7). Vrijednost markera koštane izgradnje (koštana AP) po prekidu petogodišnjeg liječenja postepeno raste, no ostaje suprimirana za oko 30% od početne vrijednosti na kraju 10-te godine praćenja (7).

FLEX studija (8) je nastala kao proširenje FIT studije u koju su uključene ispitanice (n=1,099) koje su u FIT studiji liječene alendronatom kroz najmanje 3 godine, a koje su potom primale alendronat (10 mg/dan) kroz godinu dana u otvorenoj primjeni pod uvjetom da su pri uključanju u FLEX studiju (nakon najmanje 4 godine liječenja alendronatom) imale BMD na kuku veći od onog pri uključanju u FIT studiju i ne manji od 0,515 g/cm² (T -3,5 SD). Praćene su kroz idućih 5 godina. Raspoređene su u placebo skupinu i dvije terapijske skupine (5 i 10 mg alendronata/dan). Rezultati ukazuju na daljnji porast BMD na slabinskoj kralježnici te blagi pad BMD na vratu bedrene kosti u ispitanica koje su primale alendronat (obje terapijske skupine zajedno) tijekom narednih 5 godina (8).

U ispitanica koje su po uključanju u FLEX studiju prestale uzimati alendronat (placebo skupina) zabilježeno je zadržavanje vrijednosti BMD na slabinskoj kralježnici i blaži pad vrijednosti BMD na vratu bedrene kosti nakon 5 godina (8). Vrijednosti markera koštane pregradnje nastavkom liječenja kroz 5 godina nisu pokazale daljnji pad, a po prekidu liječenja su postepeno rasle, no ni nakon 5 godina nisu dostigle početne vrijednosti izmjerene pri uključanju u FIT studiju (8). Nakon 5 godina nije utvrđena signifikantna razlika u riziku od kliničkih prijeloma između bolesnica koje su nastavile liječenje alendronatom i onih koje su prekinule liječenje. Nakon 5 godina zabilježeno je samo nesignifikantno smanjenje rizika od novih, morfometrijskih VF u ispitanica liječenih alendronatom u odnosu na one koje su prekinule liječenje (8). Naknadna podanaliza je pokazala porast incidencije NVF i klinički manifestnih VF u podskupini ispitanica koje su prekinule liječenje alendronatom, a bile su pod većim rizikom od prijeloma (1 ≥ morfometrijski VF ili klinički prijelom) pri uključanju u FLEX studiju (8).

Navedeni rezultati ukazuju da prekid liječenja alendronatom nakon 5 godina ne podiže značajno rizik od prijeloma, s napomenom da žene pod visokom rizikom od VF trebaju nastaviti liječenje i nakon 5 godina uz sigurnu 10-godišnju primjenu (8).

Alendronat u usporedbi s drugim lijekovima za liječenje osteoporoze pokazuje najveće smanjenje rizika od prijeloma kuka (9).

Učinkovitost alendronata u drugim indikacijama. Alendronat se pokazao učinkovit u liječenju oste-

oporoze u muškaraca te glukokortikoidima inducirane osteoporoze (10,11).

Ključne riječi: postmenopauzalna osteoporoza, alendronat

Literatura

1. Liberman UA, Weiss SR, Broll J. i sur. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.

2. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA. i sur. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT Study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.

3. Balck DM, Cummings SR, Karpf DB. i sur. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.

4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE. i sur. Effect of alendronate on risk of fracture in Women with low Bone Density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.

5. Black DM, Thompson DE, Bauer DC. i sur. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.

6. Wells GA, Cranney A, Peterson J. i sur. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. Issue 1. Art.No.: CD001155. DOI:10.1002/14651858.CD001155.pub2.

7. 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.

8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud. i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.

9. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A, Ross PD. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2006;60:1394-400.

10. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S. i sur. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.

11. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ. i sur. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
³Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

VITAMIN D ZA SNAŽNE KOSTI VITAMIN D FOR STRONG BONES

Nadica Laktašić-Žerjavić¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Simeon Grazio³

Izlaganje suncu je glavni izvor vitamina D (1,2). Proizvodnja vitamina D u koži ovisi o godišnjem dobu, zemljopisnoj širini, trajanju izlaganja, uporabi zaštitnog faktora, kožnoj pigmentaciji i sposobnosti kože za tu proizvodnju (1,2-5).

Vitamin D je rijetko prisutan u hrani, stoga je hrana tek njegov manji izvor (6). Dnevno se hranom može unijeti najviše 100 IU vitamina D. Vitamin D se također može nalaziti u multi-vitaminskim pripravcima i dodacima ishrani. Bolesnici obično ne uzimaju redovito savjetovane dodatke ishrani što dodatno nepovoljno utječe na koncentraciju D vitamina u organizmu (7,8). Istraživanja pokazuju da više od 50% bolesnika s osteoporozom ima nedostatak vitamina D. Visoka prevalencija nedostatka vitamina D potvrđena je u svim ispitivanim zemljopisnim regijama i u svim dobnim skupinama (9).

U istraživanju u bolesnika s prijelomom, potvrđen je nedostatak vitamina D u 97% ispitanika. Ova visoka prevalencija nedostatka vitamina D nije ovisila o dobi ili spolu ispitanika, kao niti o uporabi lijekova za liječenje ili prevenciju osteoporoze. Polovica ispitanika populacije je navela da rijetko, ili uopće ne uzima suplemente vitamina D. Međutim, prevalencija nedostatka vitamina D je bila visoka čak i u onih ispitanika koji su uzimali te suplemente D (10). U studiji provedenoj u KBC Zagreb pokazana je visoka prevalencija nedostatka vitamina D čak i u bolesnika kojima je terapijski bila preporučena susplitucija vitamina D (više od 90%).

Nedostatno izlaganje suncu i smanjen unos vitamina D hranom, što se povezuju sa starenjem, su neki od čimbenika koji dovode do učestale pojave nedostatka vitamina D u žena u postmenopauzi (1,2,11). Ostali čimbenici uključuju smanjenu razinu 7-dehidrokolesterola u koži, koji se također povezuje sa starenjem, te smanjenu sposobnost kože za produkciju vitamina D (1,12,13). Vitamin D ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja kostiju, budući da je neophodan za dostatnu apsorpciju kalcija u crijevu (14). Nedostatak vitamina D, odnosno koncentracija 25(OH)D ispod razine od 30 ng/ml (75 nmol/L),

dovodi do nedostatne apsorpcije kalcija te povećanog lučenja PTH (7) odnosno do sekundarnog hiperparatiroidizma, što uzrokuje mobilizaciju kalcija iz kostiju i smanjenje mineralne gustoće kostiju (1). Klinička i epidemiološka istraživanja potvrđuju da nedostatak vitamina D povećava rizik od prijeloma kostiju (15-18).

Smjernice NOF-a preporučuju unos vitamina D3 800-1000 IU dnevno. Smjernice Američkog odbora za prehranu (The Food and Nutrition Board) definiraju kao potrebnu dnevnu dozu 200 IU za zdrave odrasle osobe do dobi od 50 godina, 400 IU za osobe između 51 i 70 godina, te 600 IU za osobe starije od 70 godina (19). Europska zajednica definira preporučeni dnevni unos od 400 IU vitamina D za osobe starije od 65 godina (20). Hrvatske smjernice preporučuju dnevni unos od 800 IU vitamina D bez obzira na sezonu.

Redovita suplementacija vitamina D može smanjiti rizik za prijelom, smanjiti rizika za pad i poboljšati funkciju donjih ekstremiteta u starijih osoba (21-23). Dodatak vitamina D uz tjedni pripravak alendronata za koji je nedvosmisleno dokazana dobra suradljivost bolesnika predstavlja napredak u liječenju bolesnika s osteoporozom (24).

Ključne riječi: D vitamin, snažne kosti

Literatura

1. Allain TJ, Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* 2003;49:273-278.
2. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630.
3. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378.
4. Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 1986;15:35-40.
5. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J. et al. Sun-

screens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-1168.

6. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: New increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int* 1998;8(suppl 2):S24-S29.

7. Heaney RP. Vitamin D: How much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int* 2000;11:553-555.

8. Segal E, Zinnman H, Raz B. et al. Adherence to vitamin D supplementation in elderly patients after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:474-475.

9. Holick MF, Siris ES, Binkley N. et al. Vitamin D inadequacy is highly prevalent among North American women treated for osteoporosis. Plakat izložen u Američkom udruženju za istraživanje kostiju i minerala, 26. godišnja skupština, 1.-5. listopada, 2004., Seattle, Washington.

10. Simonelli C, Morancey JA, Swanson L. et al. A high prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. Plakat izložen u Američkom udruženju za istraživanje kostiju i minerala, 26. godišnja skupština, 1.-5. listopada, Seattle, Washington.

11. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N. et al. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1075-1081.

12. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D3, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-1105.

13. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536-1538.

14. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP. et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1014-1031.

15. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S. et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281:1505-1511.

16. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T. et al. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in Northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999;9:226-229.

17. Lips P, Duong T, Oleksik A. et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-1221.

18. van der Wielen RPJ, Löwik MRH, van den Berg H. et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-210.

19. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press. 1997.

20. European Commission. *Report on osteoporosis in the European Community: Action on prevention*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998.

21. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (colecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomizirano, dvostruko slijepo kontrolirano ispitivanje. *BMJ* 2003;326:469.

22. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: Randomizirano kontrolirano ispitivanje. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351.

23. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-758.

24. Grazio S, Babić Naglić Đ, Kehler T, Čurković B. Persistence of weekly alendronate: real-world study in Croatia. *Clin Rheumatol* 2008;27:651-653.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

NESTEROIDNI ANTIREUMATICI - BALANS IZMEĐU GASTROINTESTINALNIH I KARDIOVASKULARNIH NUSPOJAVA NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATIC DRUGS - BALANCE BETWEEN GASTROINTESTINAL AND CARDIOVASCULAR SIDE EFFECTS

Božidar Čurković

Nesteroidni antireumatici (NSAR) su standardni lijekovi u mišićnokoštanim (reumatskim) bolestima zbog pouzdane djelotvornosti i dobre podnošljivi-

vosti. Djelotvornost NSAR podjednaka je s mogućom prednošću pojedinog lijeka u specifičnoj indikaciji. Najčešće nuspojave pri primjeni NSAR registriraju se

od strane gastrointestinalnog trakta. Godišnja inciden-
cija ozbiljnih komplikacija je mala 1-1,5% ali s obzi-
rom na ogroman broj ljudi koji ih uzimaju značajna.
Od standardnih NSAR, koji su jedini dostupni u Hr-
vatskoj, ibuprofen, posebno u dozi od 1200 mg dnev-
no, pokazuje najmanji rizik za ozbiljne gastrointesti-
nalne nuspojave. Rizik za kardiovaskularne nuspojave
je malen i češće je vezan za primjenu specifičnih inhi-
bitora ciklooksigenaze 2 (COX2). Među standardnim

NSAR najmanji rizik za kardiovaskularne nuspojave
imaju naproksen i ibuprofen.

Nesteroidni antireumatici i dalje ostaju standardna
terapija reumatskih bolesti. Ibuprofen, posebno u dozi
od 1200 mg dnevno, ima najbolje izbalansiran profil iz-
među gastrointestinalnih i kardiovaskularnih nuspojava
pa se nameće kao lijek prvog izbora.

Ključne riječi: nesteroidni antireumatici, nuspo-
jave, reumatske bolesti

- A** Ana Aljinović 101
 Branimir Anić 57,93,106,108,111
 Felina Anić 89,94
 Drago Antić 96
 Marinko Artuković 101
- B** Đurđica Babić-Naglić 26,88,95,104
 Tomislav Badel 97
 Stanko Belina 87,98,99
 Majlinda Berisha 100
 Vlasta Brozičević 100
 Anton Buća 96
- C** Mislav Cerovec 57,93
 Miljenko Cvjetičanin 103
- Č** Rossana Čizmić 102
 Mladen Čuljak 97
 Ružica Čunović-Dubroja 92
- Ć** Višeslav Ćuk 98
 Božidar Ćurković 39,88,95,104,112
- D** Mladen Defranceschi 89
 Dalibor Drugović 102
 Amir Dubravić 100
- G** Zlatko Giljević 78
 Zoja Gnjidić 102
 Darija Granec 87,98,99
 Krešimir Granec 99
 Simeon Grazio 45,62,81,90,108,111
 Frane Grubišić 90
- H** Alma Hajdarović 96
 Janko Hančević 100
 Miroslav Harjaček 87
 Asja Hotić-Hadžiefendić 91
 Hajrije Hundozi-Hyseni 100
- I** Adevija Imširović 91
 Goran Ivanišević 11
 Remzi Izairi 91,100
- J** Ivo Jajić 103
 Zrinka Jajić 103
- K** Nedima Kapidžić-Bašić 91
 Jadranka Keros 97
 Šahza Kikanović 91
 Mirko Koršić 107
 Kristina Kovač Durmiš 88
 Ladislav Krapac 97,100,102
 Mario Križić 96
 Ivan Kurelac 90
- L** Nadica Laktašić-Žerjavić 88,95,104,108,111
 Lovro Lamot 87
- M** Suzana Manxhuka-Kërliu 91
 Daniela Marasović Krstulović 96
 Miljenko Marotti 97
 Dušanka Martinović Kaliterna 60,73,96
 Valentina Matijević 90
 Jadranka Morović-Vergles 53,70,85
 Elmina Mulić 91,96
 Suada Mulić-Bačić 91,96
 Ante Muljačić 104
 Adela Musić 91
- N** Irena Nadinić-Artuković 101
 Tomislav Nemčić 90
 Tatjana Nikolić 104
 Srđan Novak 68,75,89
- P** Maja Paar-Puhovski 101
 Rajko Pavlović 87,98,99
 Porin Perić 88,95,104
 Dijana Perković 94,96
 Dijana Podoreški 97
 Iva Popović 104
 Kristina Potočki 34,104
 Maja Prutki 104
- R** Endi Radović 104
 Senka Rendulić Slivar 98
 Blerta Rexhepi 100
 Mjellma Rexhepi 100
 Sylejman Rexhepi 91,100
- S** Vjollca Sahatçiu-Meka 91,100
 Mirna Sentić 57
 Nataša Smiljanec-Lamot 99
 Doris Stamenković 104
- Š** Nives Štiglić-Rogoznica 104
- T** Marina Titlić 96
- V** Adriana Vince 90
 Mirela Vlastelica Krstulović 96
 Branko Vukšić 102
- Ž** Iva Žagar 88,95,104

ČLANOVI HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA 2008.

Predsjednica

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Dopredsjednica

prof.dr.sc. Nada Čikeš

Tajnik

prim.mr.sc. Goran Ivanišević

Blagajnik

prim.mr.sc. Porin Perić

Upravni odbor

doc.dr.sc. Branimir Anić, prof.dr.sc. Božidar Ćurković, prim.mr.sc. Zoja Gnjidić, prof.dr.sc. Simeon Grazio,
dr. Marino Hanih, dr.sc. Tatjana Kehler, 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

Urednički odbor časopisa Reumatizam

prim.mr.sc Goran Ivanišević (glavni i odgovorni urednik), prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić,
prof.dr.sc. Božidar Ćurković, prof.dr.sc. Nada Čikeš, prof.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, prim.mr.sc. Porin Perić, prof.dr.sc. Tonko Vlasko

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
Dr. Felina ANIĆ ♦ Klići 9 ♦ 51216 Viškovo
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-PERAĆ ♦ 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 Štepinca 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 ♦ Mihanovićevev 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 ♦ Palmotićeveva 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 ♦ Gradićeveva 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
 Mr. sc. 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

Prof. dr. sc. Ivan DŽIDIĆ ♦ Bolnica ♦ Trg slobode 1 ♦ 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 FRANČETIĆ ♦ 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
 Prof. dr. sc. Simeon GRAZIO ♦ Nad lipom 19 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Smiljan GRGUREV ♦ Osječka 5a ♦ 21000 Split
 Dr. Majda GRGURIĆ ♦ Domobrnska 81 ♦ 47250 Duga Resa
 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
 Prof. dr. sc. Miroslav HARJAČEK ♦ Podrebernica 4a ♦ 10000 Zagreb
 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
 Doc. dr. sc. Tatjana KEHLER ♦ Krimeja 13 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Ivana KERN ♦ Božidara Magovca 90 ♦ 10020 Zagreb
 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. Danijela KOLARIĆ ♦ Smičiklasova 27 ♦ 48260 Križevci
 Dr. Pero KOLIĆ ♦ Vuličevićeva 5 ♦ 20210 Cavtat
 Dr. Snježana KOŠČ ♦ 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. Maja LODETA ♦ Miroslava Krleže 1/2 ♦ 42000 Varaždin
 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
 Doc. 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. Anica MATIĆ ♦ Gramača 5a ♦ 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
- Doc. dr. sc. Jasminka MILAS-AHIĆ ♦ KB Osijek ♦ Huttlerova 4 ♦ 31000 Osijek
 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 ♦ Domobraska 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. Martina PELOZA ♦ Franje Belulovića 10 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Nevenka PERAIĆ ♦ Dobri dol 49 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Tanja PERČIĆ TABAIN ♦ Gajeva 8 ♦ 21000 Split
- Prim. mr. 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
 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. Endi RADOVIĆ ♦ Obručka 8 ♦ 51000 Rijeka
 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
 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 ♦ Ljubljanska 14 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dražen SAČER ♦ Hrvatske državnosti 25 ♦ 48000 Koprivnica
 Dr. sc. Vjollca Sahatçiu-Meka ♦ Nene Tereza 28 ♦ 10000 Prishtina ♦ Kosovo
 Dr. Vlatka SAIĆ-SIKIRIĆ ♦ Put Petrića 45e ♦ 23000 Zadar
 Dr. Sanja SARTA ♦ Dudovec 4 ♦ 10090 Zagreb
 Dr. 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. Dubravka ŠALIĆ HERJAVEC ♦ Jordanovac 59a ♦ 10000 Zagreb
 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. Javorka 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. Vesna ŠTIGLIĆ ♦ Srdoči 61 ♦ 51000 Rijeka
 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 ♦ Marčićeve 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
 Prof. dr. sc. Tonko VLAK ♦ Tršćanska 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. Tamara VUKIĆ ♦ Vladimira Ruždjaka 19 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Branko VUKŠIĆ ♦ Nova cesta 75 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Zoran VULETIĆ ♦ Jandrićeve 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