

# REUMATIZAM

Volumen 57

Broj 1

Godina 2010.



Izdavač - Publisher  
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

## REUMATIZAM

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

### Urednici - Editors

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

### Glavni i odgovorni urednik - Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

### Urednički odbor - Editorial Board

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

### Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürrigl, Miljenko Grgić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

### Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatičeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## UPUTE AUTORIMA

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

**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  
Kišpatičeva 12  
10000 Zagreb

g\_ivanisevic@hotmail.com

Upute autorima uskladene su s tekstrom: 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 prilozima 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 opsegao 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 jednice SI sustava i decimalni zarez.

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

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

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 prilaže u obliku crteža ili sjajnih fotografija, po mogućnosti crno-bijelih. Crteži, izrađeni tušem na bijelom ili paus papiru, prilaže se izvorno, a preslici uz preslike teksta rada. Na posebnom listu papira treba napisati naslov rada, redoslijed slika i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poleđini 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: Dürrigl T. Reumatologija. U: Živković R, Oberiter V, Vrhovac B, ur. *Povijest internističkih struka u Hrvatskoj*. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 1998:105-116.

Knjiga/monografija: Dürrigl 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*. Magisterski 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 recenzentata. Preslik njihova mišljenja vraća se anonimno autoru. Autor je obvezan uzeti u obzir mišljenja recenzentata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljaju redoslijedom prispeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim prilozima 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 Medicusu.

# REUMATIZAM

Volumen 57

Broj 1

Godina 2010.

## SADRŽAJ

### UVODNIK

Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković  
Biokemijski markeri u osteoartritisu

5

### IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI

Vjollca Sahatçiu-Meka, Anton Kukeli  
Laboratory examination  
of seronegative and seropositive  
rheumatoid arthritis  
Miljenko Cvjetičanin,  
Zrinka Jajić, Ivo Jajić  
Dermatoglyphics  
in psoriatic symmetrical polyarthritis  
in fifty women - quantitative analysis

10

### STRUČNI RADOVI

Maida Zonić Imamović, Mirsad Hodžić,  
Suada Kapidžić Duraković,  
Nedima Kapidžić Bašić,  
Amela Čičkušić, Goran Imamović  
Funkcionalni status bolesnika  
nakon operacije lumbalne diskus hernije

21

Anita Jukić,  
Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić  
Nesteroidni protuupalni lijekovi  
i kardiovaskularni rizik  
Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić,  
Jadranka Morović-Vergles, Branimir Anić,  
Simeon Grazio, Dušanka Martinović Kaliterna,  
Marino Hanih, Srđan Novak  
Prijedlog primjene bioloških lijekova  
u reumatoidnom artritisu

26

Simeon Grazio, Božidar Ćurković,  
Đurđica Babić-Naglić, Branimir Anić,  
Jadranka Morović-Vergles, Tonko Vlak,  
Zoja Gnjadić, Dušanka Martinović Kaliterna,  
Srđan Novak, Tatjana Kehler, Marino Hanih  
Smjernice

29

Hrvatskoga reumatološkog društva  
za liječenje osteoartritisa kuka i koljena

36

## CONTENTS

### EDITORIAL

Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković  
Biomarkers in osteoarthritis

### ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

Vjollca Sahatçiu-Meka, Anton Kukeli  
Laboratorijske pretrage  
kod seronegativnog i seropozitvnog  
reumatoidnog artritisa  
Miljenko Cvjetičanin,  
Zrinka Jajić, Ivo Jajić  
Dermatoglifi  
u psorijatičnom simetričnom poliartritisu  
u pedeset žena - kvantitativna analiza

### PROFESSIONAL PAPERS

Maida Zonić Imamović, Mirsad Hodžić,  
Suada Kapidžić Duraković,  
Nedima Kapidžić Bašić,  
Amela Čičkušić, Goran Imamović  
Functional status of patients  
after lumbar disc herniation surgery  
Anita Jukić,  
Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić  
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs  
and the risk of cardiovascular diseases

Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić,  
Jadranka Morović-Vergles, Branimir Anić,  
Simeon Grazio, Dušanka Martinović Kaliterna,  
Marino Hanih, Srđan Novak  
Proposal for biologic drugs therapy  
in rheumatoid arthritis

Simeon Grazio, Božidar Ćurković,  
Đurđica Babić-Naglić, Branimir Anić,  
Jadranka Morović-Vergles, Tonko Vlak,  
Zoja Gnjadić, Dušanka Martinović Kaliterna,  
Srđan Novak, Tatjana Kehler, Marino Hanih  
Guidelines  
of the Croatian Society for Rheumatology  
for the treatment of knee and hip osteoarthritis

PRIKAZ BOLESNIKA		CASE REPORT
<i>Margareta Pitlović Bačić, Porin Perić, Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić, Pero Kolić</i>		<i>Margareta Pitlović Bačić, Porin Perić, Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić, Pero Kolić</i>
Benigni hipermobilni sindrom - prikaz bolesnice: neprepoznato ili nedijagnosticirano stanje?	48	Benign joint hypermobility syndrome - a case report: unrecognized or undiagnosed condition?
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO	53	CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY
OSVRTI	54	REVIEWS
PRIKAZ KNJIGE	61	BOOK REVIEW
VIJESTI	62	NEWS
IN MEMORIAM	63	IN MEMORIAM
SKUPOVI	65	MEETINGS
OBAVIJESTI	66	INFO

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

## BIOKEMIJSKI MARKERI U OSTEOARTRITISU BIOMARKERS IN OSTEOARTHRITIS

**Đurđica Babić-Naglić ♦ Božidar Ćurković**

### **Sažetak**

Osteoartritis (OA) je bolest koja zahvaća sve zglobove strukture. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke i radiološke slike, a specifičnog laboratorijskog nalaza nema. Biomarkeri za OA su fragmenti proteina kosti, hrskavice i sinovijalne membrane koji se mogu analizirati u krvi, urinu i zglobnoj tekućini. Identificiran je čitav niz proteina zglobnog metabolizma, ali je njihovo tumačenje još nejasno jer je teško odrediti kojoj strukturi zgloba i kojem zglobu pripadaju. Vrijeme uzimanja biološkog uzorka tijekom 24 sata,

neposredna aktivnost i konzumiranje hrane prije uzimanja uzorka, metode analize i referentne vrijednosti pojedinih biomarkera su otvorena pitanja koja zahtijevaju standardizaciju postupaka i validaciju rezultata. Unatoč brojnih istraživanja još nema konačnih preporuka za njihovu primjenu u rutinskom radu. Od svih biokemijskih markera jedino su kolageni telopeptidi u urinu (uCTX-II), hijaluronan (HA) i hrskavični oligomerni protein matriksa (COMP) potencijalni pokazatelji aktivnosti degenerativne bolesti zgloba.

### **Ključne riječi**

osteoartritis, biokemijski markeri

### **Summary**

Osteoarthritis (OA) is a progressive disorder that affects articular cartilage, subchondral bone and synovial membrane. Clinical and radiological findings are the mainstay of the diagnosis because a specific laboratory findings are lacking. Biomarkers are the fragments of proteins of the bone, cartilage and synovial membrane that can be detected in blood, urine and synovial fluid. Many protein products of the joint metabolism have been recognized but its role in disease process remains unclear. To optimize results it is important

to determine time of a day, food consumption and patient activity due to sampling, to standardize analytic procedures and referral values and to validate results. Diverse results of many investigations hamper the final agreement regarding the usage of particular biomarker in OA. It seems that urinary carboxyl-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen (uCTX-II), hyaluronic acid (HA) and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) are the most promising biochemical indices in OA regarding disease activity.

### **Keywords**

osteoarthritis, biomarkers

### **Skraćenice korištene u radu**

**ADAMTS** - a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs; **C2C** - neoepitop kolagena tip II razgrađen kolagenazom; **COMP** - hrskavični oligomerni protein matriksa; **CTX** - C terminalni kolageni telopeptidi; **D-Pyr** - deoksipirimidinolin; **HA** - hijaluronan; **HELIX II** - spiralna komponenta kolagena tip II; **KS-5D4** - keratan sulfat; **MMP** - matriks metaloproteinaze; **NTX** - N telopeptid; **PINP** - ami-

no-terminalni prokolageni propeptid tip I; **PICP** - karboksi-terminalni prokolageni propeptid tip I; **PIICP** - karboksi-terminalni prokolageni propeptid tip II; **PI-IANP** - amino-terminalni prokolageni propeptid tip IIA; **PIIINP** - amino-terminalni prokolageni propeptid tip III; **Pyr** - pirimidinolin; **TIMP** - tkivni inhibitor metaloproteinaza; **TGF- $\beta$ 1** - faktor rasta  $\beta$ 1; **YKL-40** - humani hrskavični glikoprotein 39.

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

Osteoarthritis (OA) je najčešća zglobna bolest karakterizirana propadanjem hrskavice, promjenama subhondralne kosti, tetiva i ligamenata te sinovitisom. Zahvaćenost svih zglobovnih struktura u biološkom smislu predstavlja "popuštanje" organa za kretanje analogno popuštanju srca ili insuficijenciji bubrega. Bol i nesposobnost su glavna klinička obilježja OA. Liječenje je simptomatsko i funkcionalno jer još nema lijekova koji mijenjaju tijek bolesti. Rizici za OA su nasljeđe, dob, debljina, biomehanički poremećaj zgloba i spol. Bazična istraživanja iz područja OA usmjereni su prema otkrivanju gena odgovornih za razvoj OA, primjeni regenerativnih metoda od autologne transplantacije hondročita do implantacije matičnih stanica, a najveći broj posvećen je otkrivanju biokemijskih markera kojima bi se odredila laboratorijska slika bolesti.

Dijagnoza OA postavlja se na temelju kliničkih simptoma i/ili strukturnih promjena verificiranih nekom slikovnom tehnikom. Radiološka dijagnoza još uvijek je "zlatni standard" i gotovo nikada se dijagnoza OA ne postavlja bez klasičnih radiograma. Kod OA hematološka, imunološka i biokemijska analiza imaju isključnu ulogu i ne predstavljaju potvrdu dijagnoze ili težine OA. Zadnjih nekoliko desetljeća pokušavaju se definirati fragmeneti zglobovnih struktura ili biokemijski biljezi relevantni za OA odnosno molekule čije koncentracije u tjelesnim tekućinama (krv, urin, zglobna tekućina) reflektiraju zbivanja u zglobu i koji bi mogli zamijeniti slikovne tehnike u praćenju bolesnika. Dva su osnovna problema. Prvi je složena građa zgloba, a drugi varijabilan prirodni tijek i nerijetko višestruka lokalizacija OA. Degenerativni proces u zglobu karakteriziran je fazama evolucije i remisiije što ima utjecaja na nalaze pojedinih biomarkera. Zglob je građen od više vrsta tkiva (kost, hrskavica, sinovijska opna i drugo) koja sadrže neke jednake komponente pa je teško odrediti kojoj strukturi ili kojem zglobu one pripadaju, kosti ili hrskavici promatranog zgloba, koštanoj pregradnji cijelog skeleta ili nekog drugog zgloba?

Metabolizam zdrave hrskavice ima balansirane faze izgradnje i razgradnje. Kod OA izmjenjuje se aktivna faza bolesti (razgradnja) s reparacijskom fazom (sanacija, izgradnja) u kojima se ispoljava isti biomarker i stoga može imati dvojako značenje. Osim toga biomarkeri su sistemski parametri (krv, urin) i ne moraju se uvijek odnositi na klinički aficiran zglob jer istodobno mogu predstavljati početak OA na nekoj drugoj lokalizaciji. Razina biomarkera ovisna je i o nekim ekstrartikularnim faktorima kao što su doba dana (cirkadijalni ritam ili dnevne varijacije razine biomarkera), vrijeme obroka (hijaluronan [HA] se stvara u sinoviocitima i u drugim stanicama, cirkulirajuće vrijednosti najveće su neposredno nakon obroka), fizičkoj aktivnosti (povećanje HA i matriks metaloproteinaze-3 [MMP-3] nakon opterećenja), bolestima jetre i bubrega (klirens biomarkera), životnoj dobi i

spolu te kirurškim zahvatima. To su neki od razloga zbog kojih još uvijek nema jedinstvenog i validiranog biomarkera koji bi omogućio "preradiološku" dijagnozu, odredio aktivnost i prognozu OA. Tehnološke mogućnosti dozvoljavaju identifikaciju praktično svakog produkta metabolizma zgloba, ali nedostaje pouzdano kliničko tumačenje dobivenog rezultata. I dalje je otvoreno pitanje da li imaju dijagnostičku vrijednost u bolestima kao što su OA ili osteoporozu. Od analize biomarkera se očekuje bolje razumijevanje patofiziologije OA i temeljem toga stvaranje lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARDs od engl. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs). Dok se ne pojave DMARDs-i za OA biokemijski biljezi nemaju svrhu u rutinskom kliničkom radu.

Kost, hrskavica i sinovija su potencijalni izvori biokemijskih biljega za OA.

Matriks kosti je građen od molekula kolagena tipa I koje su povezane molekulama piridinolina (Pyr) i deoksipiridinolina (D-Pyr). Od nekolagenih molekula za matriks kosti specifični su osteokalcin i koštani sijaloprotein (BSP) (1).

Sinoviociti (B stanice sinovijske membrane) su stanice slične fibroblastima i stvaraju intersticijski matriks koji sadrži kolagene tipa I, III, IV, V i VI. Kolagen tipa VI je nazastupljeniji u sinovijskoj membrani, veže se za HA, otporan je na MMP i čuva strukturni integritet zgloba. Sinovijska tekućina je pasivni filtrat plazme s malim razlikama u količini i sadržaju. Za razliku od plazme sadrži HA i lubricin koji su produkti pokrovnih sinovijskih stanica. Lubrikaciju zgloba održava HA. Hijaluronan je glukozaminoglikan velike molekularne težine, dugi polisaharidni lanac molekularne težine  $\sim 0,5 \times 10^6$  daltona koji se u zglobu nalazi u koncentraciji 0,1-5 mg/l. U oboljelom zglobu HA je depolimeriziran s gubitkom fizioloških reoloških svojstava. Subsinovijsko tkivo građeno je od mreže limfnih žila važnih za drenažu zgloba, odstranjivanje viška tekućine i razgradnih intraartikularnih makromolekula (klirens). Ekstracelularni matriks subsinovije sadrži kolagen tipa I i III i glukozaminoglikane. Sve spomenute molekule i njihovi fragmenti su potencijalni biomarkeri metabolizma sinovijske membrane. Nedostatak im je što većina nije specifična za sinovijsko tkivo i istraživanja su usmjereni prema identifikaciji posttranslacijskih varijanti ovih molekula koje su specifične za sinoviju (1).

Zglobova hrskavica je dvokomponentno tkivo. Tekući dio sadrži vodu i elektrolite, a čvrsti dio kolagen, proteoglikane, glukoproteine, druge proteine i hondrocyte (tablica 1). Proteolitički enzimi razgrađuju matriks hrskavice. Među njima najvažnija je skupina agrekanaza koje djeluju na proteoglikane i kolagenaze koje razgrađuju kolagen.

Hondrocyti sintetiziraju kolagen tipa II i agrekana koji su najzastupljeniji i specifični za zglobovni matriks. Kolagen tipa II formira temeljnju fibrilarnu strukturu ek-

Tablica 1. Građa zglobove hrskavice

(modificirano prema 1)

Table 1. Composition of articular cartilage

(modified according to 1)

Komponenta	% sadržaja
Voda	50-85
Kolagen tip II	15-22
Agrekan	4-7
COMP (cartilage oligomeric matrix protein)	0,5-1
Vezni proteini (cross links)	-
Hijaluronan (HA)	-
Drugi kolageni (tip I, V, VI, IX, XI)	-
Ostalo	-

stracelularnog matriksa, a s kolagenima tipa IX i XI stvara hibridne molekule. Po strukturi je homotrimjer čije su molekule spiralno vezane u oblik pletenice. U hrskavici su kovalentno vezane Pyr dok su u kosti vezane D-Pyr. Kolagen tipa IX čini oko 1% ukupnog kolagena hrskavice i veže se na neke fibrile kolagena tipa II, a odgovoran je za trodimenzionalnu strukturu kolagene mreže. Oštećenje funkcije kolagena tipa IX potpomaže degeneraciju hrskavice. U hondroцитima kolagen tipa II prolazi kroz specifične posttranslacijske modifikacije sinteze po čemu se razlikuje od drugih kolagena kao npr. onih u kosti (tip I). Nakon sekrecije iz hondrocyta enzimi odvajaju slobodne krajeve molekule od spiralne srži. Ovi otcijepljeni dijelovi molekule kolagena tipa II su prokolageni propeptidi (PIINP, PIICP) i predstavljaju biokemijske markere sinteze hrskavice. Hondrocyti i sinoviociti izlučuju proteolitičke enzime koji razgrađuju kolagen (metaloproteinaze, gelatinaze, stromelizin). Kod OA povećana je ekspresija

ja MMP-13 za koju se smatra da je najrazorniji degradacijski enzim (2). Hondrocyti imaju funkciju mehanosenzora u zglobu i mehanički stres stvara celularni signal za sintezu proučalnih citokina i degradacijskih enzima (3). Zbog toga su debljina i biomehanički poremećaji značajni rizični faktori za razvoj i perpetuaciju OA (4). Agrekan je važna sastavnica matriksa, a to je proteoglikan građen od niti sržnog proteina na koji su kovalentno vezani lanci glukozaminoglikana (keratan-sulfat i kondroitin-sulfat). Ukupna molekularna težina može biti do ~2200 kd. Smanjenje količine agrekana u hrskavici znači gubitak biomehaničkog integriteta zgloba i početak ireverzibilnih destruktivnih procesa. Agrekanaze su ekstracelularne proteaze poznate kao ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs). Među njima su ADAMTS-4 i ADMATS-5 prepoznati kao još jedna linija destruktivnih enzima u OA (2). Fragmenti kolagena tipa II i agrekana su potencijalni indikatori kataboličke faze metabolizma hrskavice. U tablici 2 prikazani su najčešće određivani biomarkeri za OA.

Objavljeno je niz radova s različitim metodama istraživanja, odabira bolesničkih skupina i lokalizacija OA te velikog broja promatranih molekula što rezultira različitim podacima i zaključcima koji se još ne mogu sistematizirati i prenijeti u kliničku praksu. Kolagen tipa II je najvažniji protein matriksa hrskavice jer održava njen morfološki i funkcionalni integritet. Poremećaj metabolizma kolagena tipa II izaziva progresivni gubitak hrskavice. Degradacijski marker C terminalni kolageni telopeptid iz urina (uCTX-II) i hondrocytni marker amino-terminalni prokolageni propeptid tip IIA iz seruma (sPIIANP) su pokazatelji progresije OA s relativnim rizikom 2,02/1,75

Tablica 2. Biokemijski markeri metabolizma kosti, hrskavice i sinovijalne membrane (modificirano prema 1,5)  
Table 2. Biomarkers of bone, cartilage and synovial turnover (modified according to 1,5)

Mjesto	Vrsta	Sinteza	Degradacija
Kost	Kolagen tip I	N/C prokolageni propeptidi (PINP/PICP)	Deoksipiridinolin i piridinolin (S/U) N/C telopeptidi (S/U)
	Nekolageni proteini	Koštana alkalna fosfataza Osteokalcin	Izoenzim 5b kisele fosfataze Koštani sijaloprotein (S)
Hrskavica	Agrekan	Kondroitin sulfat (epitopi)	Fragmenti "core" proteina Keratan sulfat (epitopi)
	Kolagen tip II	Prokolageni propeptidi (PIICP/PIIANP)	Piridinolin (U) α lanci kolagena tip II (U) Telopeptid (U) HELIX-II
	Neagrekanski i nekolageni proteini	YKL-40	COMP
Sinovija	Kolagen tip I i tip III	Prokolageni propeptidi tip I i III (PIINP) (S/ST)	Piridinolin (S/U/ST) N/C telopeptidi (S/U)
	Nekolageni proteini	Hijaluronan (S) YKL-40 (S/ST) COMP (S/ST) MMP-1, MMP-3, TIMP (S/ST)	

U - urin   S - serum   ST - sinovijalna tekućina

što znači da se mjeranjem produkata metabolizma kolagena tipa II može odrediti prognoza OA (6).

Analiza molekularnih biomarkera kod OA kuka (N=376) u odnosu na aktivnost bolesti i radiološku sliku pokazuje da je intenzitet boli povezan sa razinom uCTX-II i hsCRP (high sensitivity CRP), sinovitis s razinom COMP, a radiološka slika s uCTX-II (7). Piridinolin i tkivni inhibitor metaloproteinaza-1 (TIMP-1) koreliraju s radiološkim stupnjem OA po Kellgren-Lawrenceu dok su CRP, Pyr, humani hrskavični glukoprotein 39 (YKL-40) i MMP-3 značajno viši kod generaliziranog oblika OA (8). U prospektivnom praćenju bolesnika utvrđeno je da jednokratno mjerena povisena razina CTX-II i HA predstavljaju rizik za progresivni oblik OA (9).

Hrskavični oligomerni protein matriksa (COMP) je ekstracelularni glukoprotein matriksa koji se ubraja u trombospondinsku skupinu proteina koji vežu kalcij. Čini se da ima ulogu u stabilizaciji matriksa. To je najčešće istraživan biomarker za OA i u različitim studijama potvrđen kao potencijalni dijagnostički i prognostički parametar te indikator težine i ishoda liječenja OA (10). Smatra se da ga je zbog njegovih karakteristika najispravnije kategorizirati kao marker pregradnje hrskavice (11). Razina COMP u serumu obrnuto je proporcionalna, a razina neoepitopa kolagena tipa II razgrađenog kolegenazom (C2C) korelira s debljinom hrskavice koljena (12). Poznate su dnevne varijacije razine biomarkera u serumu i urinu. Na temelju određivanja nekih biomarkera u malog broja bolesnika s OA koljena utvrđeno je da je najoptimalnije uzimati biološke uzorke oko ili nešto iza 12 sati i to u serumu HA, COMP, keratan sulfat (KS-5D4), faktor rasta  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) i karboksi-terminalni prokolageni propeptid tip II (PIICPI), a u urinu CTX-II i C2C (13). Rezultati ove i drugih studija još se moraju potvrditi na velikom broju bolesnika te standarizacijom načina i doba dana uzimanja krvi i urina.

Koncentracija biomarkera ovisi i o fizičkoj aktivnosti jer ona mijenja metabolizam hrskavice. U bolesnika s aktivnim OA koljena (N=58) utvrđene su povećane vrijednosti COMP u serumu neposredno nakon aktivnosti. Normalizacija se postiže već 30 minuta nakon vježbi ili drugim riječima uzorki krvi primjereno je uzimati nakon 30 minuta mirovanja, a porast COMP je prolazni efekt povezan s mehaničkim opterećenjem (14).

Nekoliko je primjera pokušaja primjene antiresorptivnih lijekova za osteoporozu kod OA s idejom kontrole

degradacijskih procesa u zglobu. U ovim istraživanjima nedostaje jasna radiološka potvrda njihova učinka na širinu zglobne pukotine iako rizedronat, kalcitonin i stroncijev ranelat smanjuju razinu uCTX-II za oko 20% (15,16,17).

Nedavno je objavljen BIPED (Burden of disease, Investigative, Prognostic, Efficacy of intervention, Diagnostic) koncept klasifikacije biomarkera ili bolje rečeno zahtjevi u odnosu na kliničke i istraživačke potrebe (18). Izdvojeno je 5 kategorija biomarkera: 1. dijagnostički biomarkeri; 2. biomarkeri koji određuju težinu OA; 3. biomarkeri koji ocjenjuju djelotvornost terapije; 4. prognostički biomarkeri; 5. eksperimentalni biomarkeri.

Od dijagnostičkih biomarkera očekuje se potvrda bolesti i korelacija s radiološkom dijagnozom OA, stadij  $\geq 2$  prema Kellgren-Lawrenceu. U dosadašnjim nastojanjima nije izdvojen niti jedan takav marker. Laboratorijski pokazatelj težine OA trebao bi odrediti aktivnost i opsežnost procesa u promatranoj trenutku za promatrani zglob, a ne za više zglobova. Za sada COMP (19), HA (20), i CTX-II (21) zadovoljavaju ove zahtjeve. Ocjena djelotvornosti terapije presudna je za kliničara. Određivanje koncentracije biomarkera prije i za vrijeme liječenja još uvijek je u eksperimentalnoj fazi jer ne postoje lijekovi koji modificiraju tijek OA. Prognostički markeri predviđaju razvoj OA kod zdravih i tijek/ishod bolesti u oboljelih. U budućnosti se mnogo očekuje od genotipizacije koja bi diskriminirala potencijalne bolesnike od onih koji to neće postati. Povećana razina COMP i CTX-II povezana je s radiološki progresivnim oblikom OA (22). Brojna istraživanja u području metabolizma zgloba provode se s ciljem validacije poznatih i otkrivanja novih biomarkera za OA.

Zaključno, otkrivene su mnoge molekule kao mogući biokemijski indikatori OA, ali je još nejasno koju strukturu i koju fazu patofiziološkog procesa predstavljaju niti je dogovorenja njihova klasifikacija. Vrijeme uzimanja biološkog uzorka tijekom dana, metode analize i referentne vrijednosti su otvorena pitanja koja zahtijevaju standardizaciju postupaka i validaciju rezultata. Analiza biomarkera metabolizma zgloba nije indicirana u rutinskom radu jer ne doprinosi dijagnozi, ocjeni težine bolesti, odabiru terapijske strategije, ishodu niti prognozi bolesti. Za dijagnozu i praćenje bolesnika s OA i dalje je presudna radiološka dijagnoza i klinički ishod bolesti. Od svih biokemijskih markera jedino su uCTX-II, HA i COMP potencijalni pokazatelji aktivnosti degenerativne bolesti zgloba.

## Literatura

1. Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2000;43:953-68.
2. Tetlow LC, Adlam DJ, Wooley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine produc-

tion by chondrocytes of human osteoarthritis cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum* 2001;44:585-94.

3. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Banes AJ, Guilak F. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide producti-

- on in articular cartilage explants. *J Orthop Res* 2001;19: 729-737.
4. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;227 (doi: 10.1186/ar2655).
  5. Garnero P. Osteoarthritis: biological markers for the future? *J Bone Spine* 2002;69:525-30.
  6. Sharif M, Kirwan J, Charni N. i sur. A 5-yr longitudinal study of type IIA collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis-association with disease progression. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:938-43.
  7. Garnero P, Mazieres B, Guéguen A. i sur. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort. *J Rheumatol* 2005;32:697-703.
  8. Takahashi M, Naito K, Abe M. i sur. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R208-12.
  9. Bruyere O, Collette J, Kothari M. i sur. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging, and biochemical markers: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1050-4.
  10. Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): A biomarker of arthritis. *Biomarker Insights* 2009;4:33-44.
  11. Felson DT, Lohmander LS. Whither osteoarthritis biomarkers? *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17: 419-22.
  12. King KB, Lindsey CT, Dunn TC. i sur. A study of the relationship between molecular biomarkers of joint degeneration and the magnetic resonance-measured characteristics of cartilage in 16 symptomatic knees. *Magn Reson Imaging* 2004;22:1117-23.
  13. Kong SY, Stabler TV, Criscione LG. i sur. Diurnal variation of serum and urine biomarkers in patients with radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2496-504.
  14. Andersson ML, Thorstensson CA, Roos EM. i sur. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006;7:98.
  15. Bingham III CO, Buckland-Wright JC, Garnero P. i sur. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: Results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 2006;54: 3494-507.
  16. Manicourt DH, Azria M, Mindeholm L. i sur. Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;5:3205-11.
  17. Andersen P, Karsdal MA, Qvist P. i sur. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone* 2007;40:218-22.
  18. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB. i sur. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:723-7.
  19. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB. i sur. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum*. 1999;42: 2356-64.
  20. Elliott AL, Kraus VB, Luta G. i sur. Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 2005;52:105-11.
  21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot M. i sur. Association between spine disc degeneration and type II collagen degradation in postmenopausal women: the OFELY study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3137-44.
  22. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, Schoenharting M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2822-9.

<sup>1</sup>Physical Medicine Department ♦ Clinic for Orthopedics ♦ Faculty of Medicine  
University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo  
<sup>2</sup>Private Internal and Reumatology Clinic "Albi-med"  
Rr. "Hasan Prishtina" 43 ♦ 30000 Peja ♦ Kosovo

## LABORATORY EXAMINATION OF SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

### LABORATORIJSKE PRETRAGE KOD SERONEGATIVNOG I SEROPOZITIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA

Vjollca Sahatçiu-Meka<sup>1</sup> ♦ Anton Kukeli<sup>2</sup>

#### **Summary**

In response to the continuing debate whether seronegative and seropositive rheumatoid arthritis (RA) are parts of the same disease spectrum or are distinct disorders, we performed a comparative analysis of some laboratory characteristics. The test group consisted of 125 seronegative RA (93 female, 32 male), with titers lower than 1/64 as defined by Rose-Waaler test. The control group consisted of 125 seropositive RA patients (93 female, 32 male), with titers of 1/64 or higher. Patients all belonged to the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> functional classes (ARA), and were between 25-60 years of age. The duration of the disease was 1-27 years. Elevated average values of erythro sedimentation (ERS), C-reactive protein (PCR) and erythrocytes (Er) were found in seropositive patients, but they did not present statistically significant difference with regard to sero-status. Reduced values of hemoglobin (Hb) were found more frequently in seropositive patients ( $t=2.26$ ,  $p<0.05$ ), especially female seropositive

patients ( $t=4.38$ ,  $p<0.01$ ), without correlation to disability and duration of the disease. Statistically significant difference was found in average values of fibrinogen in the seropositive subset ( $t=2.10$ ,  $p<0.05$ ), especially in female seropositive patients ( $t=2.65$ ,  $p<0.01$ ), and in average values of leukocytes ( $t=1.37$ ,  $p<0.05$ ) among male seropositive patients. Elevated immunoglobulin (IgM) values were more prominent in the seropositive subset ( $\chi^2=47.6$ ,  $p<0.01$ ), especially among seropositive females ( $\chi^2=35.68$ ,  $p<0.01$ ). Values of IgA and IgG did not present statistically significant difference with regard to sero-status. Levels of C3 and C4 components of the complement were reduced in seropositive tested subjects, without significant difference between sero-subsets. Increased values of gamma-globulin were confirmed with statistical significance ( $\chi^2=3.39$ ,  $p<0.05$ ) in seropositive subjects, while alpha-2 globulin values were nearly equally distributed in both subsets.

#### **Keywords**

rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative, laboratory analysis

#### **Sažetak**

U cilju doprinosa kontinuiranoj raspravi o pitanju jesu li seronegativni i seropozitivni RA dio spektra iste, ili su dvije zasebne bolesti, ostvarili smo komparativnu analizu u odnosu na neke laboratorijske karakteristike. Ispitivana grupa je obuhvatila bolesnike sa seronegativnim RA sa titrom manjim od 1/64 određenim pomoću Waaler-Rose testa, dok je kontrolna grupa obuhvatila bolesnike sa seropozitivnim RA sa titrom 1/64 ili više. Svi ispitanci su pripadali II, III funkcionalnom razredu

(ARA), životne dobi između 25-60 godina ( $X_b=49,96$ ) sa trajanjem bolesti od 1-27 godina ( $X_b=6,41$ ). Povišene vrijednosti eritrosedimentacije (ERS), C-reaktivnog proteina (PCR) i eritrocita (Er) su pronađene kod seropozitivnih bolesnika, ali nisu predstavljale statistički značajnu razliku u odnosu na sero-status. Srednje vrijednosti hemoglobina (Hb) bile su niže kod seropozitivnih bolesnika ( $t=2,26$ ;  $p<0,05$ ), posebno izraženije kod seropozitivnih ženskih bolesnika ( $X_b=10,77$  g/l) ( $t=4,38$ ,

prof.ass. dr.sc. Vjollca Sahatçiu-Meka

Physical Medicine Department ♦ Clinic for Orthopedics ♦ Faculty of Medicine  
University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo  
e-mail: vjollca\_meka@yahoo.com

$p<0,01$ ), i nisu korelirale sa funkcionalnom nesposobnošću i trajanju bolesti. Statistički značajna razlika pronađena je za srednje vrijednosti fibrinogena u seropozitivnih bolesnika ( $t=2,10$ ,  $p<0,05$ ), posebno kod seropozitivnih ženskih bolesnika ( $t=2,65$ ,  $p<0,01$ ), i za srednje vrijednosti leukocita ( $t=1,37$ ,  $p<0,05$ ) kod seronegativnih muških bolesnika. Povišene srednje vrijednosti imunoglobulina (IgM) bile su izraženije kod seropozitivne skupine ( $\chi^2=47,6$ ,  $p<0,01$ ), posebno kod seropozitivnih

ženskih bolesnika ( $\chi^2=35,68$ ,  $p<0,01$ ). (Vrijednosti IgA i IgG nisu pokazale statistički značajne razlike u odnosu na sero-status. Komponente C3 i C4 komplementa bile su niže kod seropozitivnih bolesnika, bez statističkog značaja u odnosu na sero-status. Povećane vrijednosti gama-globulina kod seropozitivnih bolesnika potvrđene su statistički značajnom razlikom ( $\chi^2=3,93$ ,  $p<0,05$ ), dok su vrijednosti alfa 2-globulina bile pribлизно jednako raspostranjene kod obje grupe.

## Ključne riječi

reumatoidni artritis, seropozitivan, seronegativan, laboratorijske analize

## Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown etiology. Because it can affect multiple organs of the body, rheumatoid arthritis is referred to as a systemic illness, primarily involving the peripheral joints, usually equally affecting both sides of the body (1,2,3,4,5,6).

Laboratory features are acute-phase reactants, rheumatoid factor and anemia (7,8). These parameters, which fluctuate during the course of the disease, represent large number of diverse reactions aiming to adjust the organism to the effects of stress/injury. Acute-phase reactants like CRP are primarily produced by hepatocytes, and their chief inductor is the proinflammatory cytokine IL-6. There is also a contribution by other inflammation-associated cytokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$  or IL-1. Functionally, CRP provides downstream integration of overall cytokine activation (9). ERS provides a non-specific screening test for the presence of acute phase reaction (10). C-reactive protein in the serum most accurately reflects disease activity (11) and this test is performed in patients where ERS does not follow clinic activity of the disease (12,13,14). Results achieved from combination of ERS and PCR performed together are more reliable than when performing only one of them (15,16,17). Hemoglobin (Hb) is a good indicator of inflammatory activity and

correlates with ERS levels and serum iron values. Typically, the anemia is normocytic, and either normochromic or hypochromic (18). Both blast forming units - erythroid and colony forming units inhibited by IL-1 and TNF-alpha - but their role "in vivo" in RA anemia is unknown. The reticuloendothelial system (RES) plays two major roles in iron metabolism: it recycles iron from senescent red blood cells and it serves as a large storage depot for excess iron (19). Leukocytosis is present in 25% of the patients, but it is not prominent for the diagnosis of RA (20,21,22). Levels of some proteins may be reduced during an acute phase response, increased levels of alpha-2 globulins, fibrinogen and gamma-globulins equivalent to the activity of the disease (23,24). At early stage, these levels are increased and are recommended to perform their investigation if equivalent activity of the disease is missing (25). The amount of complement in serum of the patients is normal or slightly increased, but in synovial fluid is reduced (26). Sometime, to prove the diagnosis, it is preferred to perform chemical and immunochemical test of the synovial fluid (27). New laboratory tests have appeared for the diagnosis and prognostic prediction of RA. Among them, anticyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), which bind epitopes containing citrulline, seem to be attracting the most attention (28).

## Purpose

In response to the continuing debate whether seronegative and seropositive rheumatoid arthritis (RA) are parts of the

same disease spectrum or are distinct disorders, we performed a comparative analysis of some laboratory characteristics.

## Patients and Methods

In total 250 patients were selected from population-based study in the 1991-2008 period, and diagnosed as seronegative and seropositive RA at the Clinic for Sport Medicine in Prishtina and at internal medicine facilities in Kosovo. All patients had the classic form of RA, and fulfilled the ARA criteria (33). The test group consisted of 125 seronegative RA patients (93 female, 32 male), with titers lower than 1:64 as defined by Rose-Waaler test. The control group consisted of 125 seroposi-

tive RA patients (93 female, 32 male), with titers of 1:64 or higher. Patients all belonged to the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> functional classes (ARA), and were between 25-60 years of age. The duration of the disease was 1-27 years.

The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was performed by Westergreen's method expressed in mm/h. Upper limit for normal value was accepted as 20 mm/h for the first hour. C-reactive protein (CRP) was determined by agglutination method. Maximum value up to

6 mg/h was accepted as normal. Fibrinogen was determined by nephelometry technique, and maximum value regarded as normal was 4 g/l. Also tested were erythrocytes (minimum value was  $3.9 \times 10^{12}/l$ ), hemoglobin (values below 120 g/l were accepted as minimum) and leukocytes (maximum value accepted was above  $10.0 \times 10^9/l$ ). Correlations between the above mentioned laboratory and clinic parameters were investigated. Alpha-2 globulins and gamma-globulins were tested by agar method and values were expressed in g/l. Quantitative determination of immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) in serum

was done by Radial Immune Diffusion (RID) method (g/l). Fractions of complement component C3 and C4 (g/l) were determined by the same method.

Statistical parameters used for presentation of the results were: structure, prevalence, arithmetic average (Xb), standard deviation (SD), variation coefficient (CV %) and variation interval (Rmax-Rmin). T test and  $\chi^2$  test were used to determine differences between factors or features. Probability level was expressed by  $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ . Relationship between the variables was measured by Pearson linear correlation.

## Results

Seropositive patients had higher average levels of erythrosedimentation (ERS) (table 1) ( $Xb = 46.09 \text{ mm/h}$ ,  $SD = 22.17$ ) compared to seronegative ( $Xb = 45.10 \text{ mm/h}$ ,  $SD = 19.70$ ), without statistically significant difference with regard to sero-status and sex. Elevated values of C-reactive protein (PCR) (table 2) had 39 (56.5%) seronegative and 40 (60.6%) seropositive patients. No statistically significant difference was found with regard to sero-status and sex.

Table 1. Erythrocyte sedimentation (ERS) rate with regard to sero-status and sex

Tablica 1. Vrijednosti brzine eritrosedimentacije (ERS) u odnosu na sero-status i spol

ERS (mm/h)		SNRA	SPRA	Total	T-test
Female	N	93	93	186	
	Xmax	128	125	128	
	Xmin	12	10	10	
	Xb	45.80	46.47	46.13	T=0.21
	SD	20.85	22.19	21.47	p>0.05
Male	N	32	32	64	
	Xmax	72	83	83	
	Xmin	18	17	17	
	Xb	43.06	44.97	44.02	T=0.39
	SD	16.01	22.41	19.34	p>0.05
Total	N	125	125	250	
	Xmax	128	125	128	
	Xmin	12	10	10	
	Xb	45.10	46.09	45.59	T=0.37
	SD	19.70	22.17	20.93	p>0.05
T-test	T	T=0.77	T=0.33	T=0.73	
	M/F	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

Table 2. C-reactive protein (CRP) with regard to sero-status and sex

Tablica 2. C-reaktivni protein (CRP) u odnosu na sero-status i spol

PCR (mg/l)	Female				Male				Total			
	SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Examinees	47	50.5	47	50.5	22	68.8	19	59.4	69	55.2	66	52.8
Elevated	28	59.6	30	63.8	11	50.0	10	52.6	39	56.5	40	60.6
Test	$\chi^2=0.05$		$p>0.05$		$\chi^2=0.02$		$p>0.05$		$\chi^2=0.09$		$p>0.05$	

Seropositive patients (table 4) had lower Hb average values ( $X_b=11.0$ ,  $SD=1.3$ ) compared to seronegative ( $X_b=11.6$ ,  $SD=0.9$ ) and this was expressed with statistically significant difference only for III<sup>d</sup> functional class ( $t=2.76$ ,  $p<0.01$ ). Correlation between functional classes and average Hb values was low and not significant:  $r=0.04$ ,  $p>0.05$  seronegative,  $r=0.10$ ,  $p>0.05$  seropositive.

Hb average values of seropositive patients were prominent only in case when the duration of the disease was in interval 1-10 year ( $t=2.09$ ,  $p<0.05$ ), and statistical differ-

Table 3. Laboratory parameters with regard to sero-status and sex  
Tablica 3. Laboratorijski parametri u odnosu na sero-status i spol

Examinations		SNRA	SPRA	Total	T-test
Examinees	N	125	125	250	
Er ( $10^{12}/l$ )	Xmax	4.9	4.9	4.9	
	Xmin	2.8	2.3	2.3	
	Xb	3.53	3.50	3.51	
	SD	0.46	0.54	0.50	$T=0.36$
	CV	13.17	15.49	14.35	$p>0.05$
Hb (g/l)	Xmax	14.8	23.8	23.8	
	Xmin	9.6	8.3	8.3	
	Xb	11.70	11.23	11.47	
	SD	1.09	2.02	1.64	$T=2.26$
	CV	9.33	18.01	14.29	$p<0.05$
Le ( $10^9/l$ )	Xmax	14.3	11	14.3	
	Xmin	4.3	3.9	3.9	
	Xb	7.34	6.98	7.16	
	SD	2.04	1.79	1.92	$T=1.50$
	CV	27.75	25.69	26.87	$p>0.05$
Fibrinogen (g/l)	Xmax	7.2	7.7	7.7	
	Xmin	2.3	3	2.3	
	Xb	4.46	4.76	4.61	
	SD	1.06	1.16	1.12	$T=2.10$
	CV	23.69	24.32	24.21	$p<0.05$

Table 4. Correlation between average Hb values and RA functional status II-III (ARA) with regard to sero-status

Tablica 4. Korelacija izmedu srednjih vrijednosti Hb i funkcionalnog statusa II-III (ARA) u odnosu na sero-status

Hb (g/l)		SNRA	SPRA	Total	T-test
Functional class II	N	79	80	159	
	Xb	11.7	11.4	11.6	$T=1.21$
	SD	1.2	2.3	1.8	$p>0.05$
Functional class III	N	46	45	91	
	Xb	11.6	11.0	11.3	$T=2.76$
	SD	0.9	1.3	1.2	$p<0.01$
Total	N	125	125	250	
	Xb	11.7	11.2	11.5	$T=2.26$
	SD	1.1	2.0	1.6	$p<0.05$
II/III t-test	T	T=0.48	T=1.22	T=1.25	
	p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Correlation	R	-0.04	-0.10	-0.07	
	T	>0.05	>0.05	>0.05	

ence was not significant in case when duration of the disease exceeded 10 years ( $t=1.00$ ,  $p>0.05$ ). Correlation coefficient between duration of the disease and Hb average values was low for both subsets, seronegative ( $r=-0.05$ ,  $p>0.05$ ) and seropositive ( $r=-0.02$ ,  $p>0.05$ ) (figures 1 and 2).

Elevated IgG (immunoglobulin) values (table 5) had 42 (68.9%) seronegative and 41 (68.3%) seropositive patients without statistically significant difference. Significantly elevated IgM values had 9 (15%) seronegative patients and 49 (79%) seropositive, ( $\chi^2=47.6$ ,  $p<0.01$ ). Significance was also found for female seropositive patients ( $\chi^2=35.68$ ,  $p<0.01$ ), which was not the case with male patients ( $\chi^2=3.33$ ,  $p>0.05$ ). IgA values were elevated in 14 (24.1%) seronegative and 23 (37.7%) seropositive patients, without any statistically significant difference with regard to sero-status and sex.

Figure 1. Correlation and regression between Hb values and duration of the disease in SPRA

Slika 1. Korelacija i regresija izmedu vrijednosti Hb i trajanja bolesti u SPRA

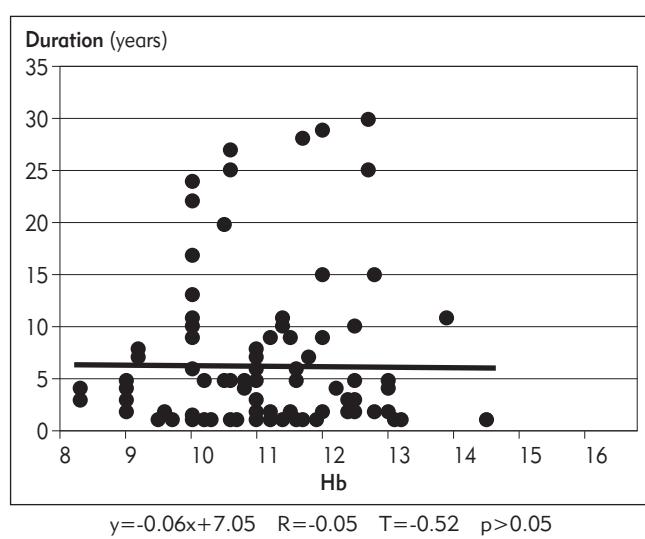


Figure 2. Correlation and regression between Hb values and duration of the disease in SNRA

Slika 2. Korelacija i regresija izmedu vrijednosti Hb i trajanja bolesti u SNRA

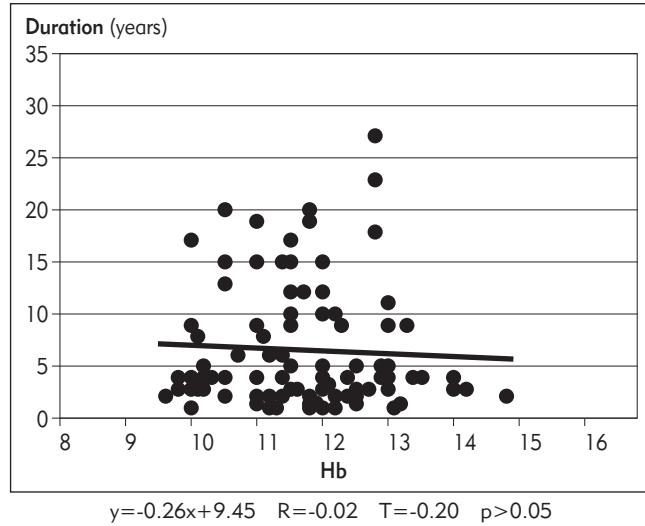


Table 5. Immunoglobulin values (IgM, IgG, IgA) with regard to sero-status and sex  
 Tablica 5. Vrijednosti imunoglobulina (IgM, IgG, IgA) u odnosu na sero-status i spol

Immunoglobulin (g/l)		Female				Male				Total			
		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ig G	Examinees	47	50.5	48	51.6	14	43.8	12	37.5	61	48.8	60	48.0
	Elevated	31	66.0	33	68.8	11	78.6	8	66.7	42	68.9	41	68.3
	Test		$\chi^2=0.01$		$p>0.05$		$\chi^2=0.06$		$p>0.05$		$\chi^2=0.02$		$p>0.05$
Ig M	Examinees	45	48.4	49	52.7	15	46.9	13	40.6	60	48.0	62	49.6
	Elevated	9	20.0	41	83.7			8	61.5	9	15.0	49	79.0
	Test		$\chi^2=35.68$		$p<0.01$		$\chi^2=3.33$		$p>0.05$		$\chi^2=47.60$		$p<0.01$
Ig A	Examinees	46	49.5	48	51.6	12	37.5	13	40.6	58	46.4	61	48.8
	Elevated	12	26.1	18	37.5	2	16.7	5	38.5	14	24.1	23	37.7
	Test		$\chi^2=0.93$		$p>0.05$		$\chi^2=0.59$		$p>0.05$		$\chi^2=0.63$		$p>0.05$

Table 6. Complement component C3 and C4 in serum with regard to sero-status and sex  
 Tablica 6. Komponente komplementa C3 i C4 u odnosu na sero-status i spol

Complement component (g/l)		Female				Male				Total			
		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C3	Examinees	45	48.4	38	40.9	14	43.8	14	43.8	59	47.2	52	41.6
	Elevated	6	13.3	2	5.3			3	21.4	6	10.2	5	9.6
	Reduced	16	35.6	18	47.4	1	7.1	2	14.3	17	28.8	20	38.5
C4	Examinees	45	48.4	40	43.0	13	40.6	14	43.8	58	46.4	54	43.2
	Elevated	3	6.7							3	5.2		
	Reduced	6	13.3	9	22.5			2	14.3	6	10.3	11	20.4
	Test		$p>0.05$					$p>0.05$				$p>0.05$	

Table 7. Plasma proteins with regard to sero-status and sex  
 Tablica 7. Proteini plazme u odnosu na sero-status i spol

Protein electrophoresis (g/l)		Female				Male				Total			
		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alpha 2-globulins	Examinees	53	57.0	46	49.5	17	53.1	22	68.8	70	56.0	68	54.4
	Elevated	24	45.3	29	63.0	8	47.1	12	54.5	32	45.7	41	60.3
	Test		$\chi^2=2.15$		$p>0.05$		$\chi^2=0.02$		$p>0.05$		$\chi^2=2.39$		$p>0.05$
Gamma-globulins	Examinees	55	59.1	53	57.0	20	62.5	16	50.0	75	60.0	69	55.2
	Elevated	34	61.8	40	75.5	11	55.0	13	81.3	45	60.0	53	76.8
	Test		$\chi^2=1.74$		$p>0.05$		$\chi^2=1.70$		$p>0.05$		$\chi^2=3.93$		$p<0.05$

Elevated values of complement component C3 were found in 6 (10.2%) seronegative and 5 (9.6%) seropositive patients (table 6). Reduced values were found in 20 (38.5%) seropositive and 17 (28.8%) seronegative patients. Elevated values of complement component C4 were found in only 3 (5.2%) seronegative, and reduced values in 11 (20.4%) seropositive patients. No statistically significant difference was found with regard to sero-status and sex.

Alpha 2-globulins (table 7), were elevated in 41 (60.3%) seropositive patients and 32 (45.7%) seronegative without any statistically significant difference. Gamma-globulin levels were higher in seropositive patients: 53 (76.8%) seropositive, and 45 (60%) seronegative, and this difference was statistically significant ( $\chi^2=3.93$ ,  $p<0.05$ ). Seropositive male and female patients had higher levels of alpha 2-globulins and gamma-globulins, but statistically not significant.

## Discussion

There were found biochemical changes in patient with RA, but non one was specific for this disease

(1,29). We found within acute-phase reactants elevated average values for erythro sedimentation rate ( $t=0.37$ ,

$p>0.05$ ) and fibrinogen ( $t=2.10$ ,  $p<0.05$ ) in seropositive patients, whereas PCR values were almost equally positive in both subsets. Alike, was confirmed by Delpuech P. et al. (30), Shadick NA. et al. (31) that CRP measurement in blood did not separate seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis. Average values of the leukocytes ( $t=1.37$ ,  $p<0.05$ ) in seronegative male patients, and average values of fibrinogen ( $t=2.65$ ,  $p<0.01$ ) in female patients show a statistically significant difference with regard to sex. Some authors have found also elevated levels for ERS and CRP in seropositive patients during the course of the disease (32,33). Ernst E. et al. (34) have found correlation between the titer of RF and the activity of the disease. At the same time, Listing J. et al. (35) have found elevated CRP in values in erosive RA and in patients with present DRB1\*04 or DRB1\*01. Van Leeuwen MA. et al. (36) have confirmed that FRIgM levels represent better activity of the disease compared to FRIgA and FRIgG levels, however their clinical significances are limited compared with CRP. We found that average value of the number of erythrocyte did not change with regard to sero-status and sex, whereas average values of hemoglobin were reduced in seropositive patients ( $t=2.26$ ,  $p<0.05$ ), especially in seropositive female ( $t=4.38$ ,  $p<0.01$ ) and did not correlate with functional disability and the duration of the disease. We did not find considerable alterations in average values

of leukocytes with regard to sero-status, although there were detected frequently elevated values in seronegative patients. Poulter LW. et al. (37) didn't find significant difference in proportions of lymphocyte or macrophage subsets between the groups with seropositive and seronegative inflammatory arthritis. Kohler T. et al. (38) have compared seropositive and seronegative patients, where IgM was detected more in seropositive RA which matches with our findings that elevated IgM values were frequently detected in seropositive patients ( $\chi^2=47.6$ ,  $p<0.01$ ) undistinguished regarding to sex. According to our data, average values of IgA and IgG did not show differences with regard to sero-status. Similar results we can find in the study of Kim NH. et al. (39), who find elevated levels of immunoglobulins in both sero-groups, in serum and synovial fluid, slightly more in seropositive patients. Similar opinion has Kholmogorova GT. et al. (40) that IgD was more often in the seropositive patients to rheumatoid factor (60%) than in seronegative ones (33%) but the difference was not statistically significant.

At the same time, Pai S. et al. (41) did not find significant difference in IgA levels in serum within patients with RF IgA positive and negative, in our data we can find that complement component C3 and C4 were reduced in seropositive patients, but there was not any significance with regard to sero-status and sex (39,42).

## Conclusion

There was insufficient data to conclude that the differences between seronegative and seropositive are evident.

Acute-phase reactants, IgA, IgG levels and alpha-2 globulins levels, with some irrelevant differences, are

almost equal with regard to sero-status. IgM, gamma-globulins and reduced complement component C3 and C4 in serum are prominent in seropositive patients. With regard to sero-status differences within sex, with some exceptions, are not relevant.

## Literature

- Koopman WJ. *Arthritis and Allied conditions: A Textbook of Rheumatology*. 13th Edition. Williams & Wilkins (Waverly company). 1996.
- Caro-Oleas JL, Fernández-Suárez A, Reneses Cesteros S. Evaluation of third generation anti-CCP antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis after 4 years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3):461-3.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
- Combe B. Course, follow-up and prognosis of rheumatoid polyarthritis. *Rev Prat* 1997;47(18):2017-21.
- Walsham J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2002;85(1):89-99.
- Rajkovich B, Poor G Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *Orv Hetil* 2002;143(35):2019-26.
- Lilleby V, Gran JT. Systemic rheumatoid arthritis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;30:117(29):4223-5.
- Emery P. *How to Manage Rheumatoid Arthritis*. Hospital Trust Leeds, United Kingdom. 2000:3-47.
- Cem Gabay, Irving Kushner. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(17):1376.
- Luqmani RA, Sheeran TP, Winkles J, Richardson M, Robinson M, Emery P. Cytokines and the acute phase response in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;(suppl 2):6-30.
- Farr M, Kendall MJ, Young DW, Meynell MJ. Assessment of rheumatoid activity based on clinical features and blood and synovial fluid analysis. *Ann Rheum Dis* 1976;35(2):163-7.
- Wilms KS. Hematološke pojave tijekom upalnih reumatskih bolesti. Anemija tijekom reumatoidnog artritisa (eksc.) *Reumatizam* 1980;27(5):158-60.

13. Thompson D, Milford-Word A, Whicher JT. The value of acute phase protein measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1992;29:123-31.
14. Willes N. et al. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis. Trying to hit a moving target? *Arthritis and rheumatism* 1999;42:1339-46.
15. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(8):1477-85.
16. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM. et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of treatments. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl 3):9-13.
17. Hassell AB, Davis MJ, Fower PD. et al. The relationship between serial measures of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. *Quarterly J Med* 1993;86:601-7.
18. McConkey B, Crockson RA, Crockson AP. Assesment of rheumatoid arthritis: a study based on measurement of the acute phase reactants, *Quarterly J Med* 1972;41:115-25.
19. Vreugdenhil G, Swaak AJ. Anaemia in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rheumatol Int* 1990;9(6):243-57.
20. Lemmel EM. Prakticna ocjena imunoloskih laboratorijskih nalaza u verifikaciji dijagnoze. *Reumatizam* 1982;29(5-6):183-84.
21. Mowat AG, Hotherrsall TE. Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. Iron content of synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis and in normal individuals. *Ann Rheum Dis* 1968;27:345-51.
22. Roberts FD. et al. Evaluation of the anaemia of rheumatoid arthritis. *Blood* 1963;21:470-8.
23. Stroebel G. Tehničke mogućnosti reumatološke dijagnostike (eksc.) *Reumatizam* 1986;33(5-6):165.
24. Kraaimaat WF. Coping with rheumatoid arthritis; social and phychological factors, *Rheumatology in Europe* 1995;(suppl.2):184-85.
25. Marteus HF et al. Decreased testosterone levels in men with rheumatoid arthritis; Effect of low dose prednisone therapy. *J Rheum* 1994;21(8):4427-31.
26. Sany J. Clinical and immunopathological extraarticular manifestations arthritis; *Rheumatology in Europe* 1995;(suppl 2):154-56.
27. Luukkainen R, Talonen R, Kaarela K, Merilahti-Paolo R, Rintala E. Synovial fluid acid phosphatase in seropositive and seronegative arthritides. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(1):63-5.
28. Ota T. Immunologic laboratory testing in clinical practice for rheumatoid arthritis] *Rinsho Byori* 2006;54(8):861-8.
29. Saraux A, Fautrel B, Maillefert JF, Flipo RM. Laboratory and imaging studies used by French rheumatologists to evaluate patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(5):897-902.
30. Delpuech P, Desch G, Magnan F, Arlaud J, Lammy S. C-reactive protein in inflammatory articular diseases: comparison of concentrations in blood and synovial fluid. *Clin Biochem* 1989;22(4):305-8.
31. Shadick NA, Cook NR, Karlson EW, Ridker PM. C-reactive protein in the prediction of rheumatoid arthritis in women. *Arch Intern Med* 2006;11-25;166(22):2490-4.
32. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Katsaraki A, Temekonidis T, Georgiadis A, Drosos AA. Clinical course and outcome of early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;20(5):205-10.
33. Knijff-Dutner e, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, van der Sluijs Veer G, Boers M, van der Linden S, van de Laar M. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):603-7.
34. Ernst E, Espersen GT, Anderson MV, Grunnet N. RF-classes (IgM, IgG, IgA) in a goup of highly active RA-Patients in relation to disease activity and treatment. *Scan J Rheumatol* 1988;(suppl):75:250-5.
35. Listing J, Rau R, Muller B, Alten R, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, Zink A. HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. *J Rheumatol* 2000;27(9):210-9.
36. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PL, Limburg PC, van Rijswijk MH. IgM, IgA and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24(3):146-53.
37. Poultier LW, Al-Shakarchi HA, Campbell ED, Goldstein AJ, Richardson AT. Immunocytology of synovial fluid cells may be of diagnostic and prognostic value in arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(7):584-90.
38. Kohler T, Degand G, Bottcher S, Hodder J, Koopman P. Polyarthrititis patients with and without detected rheumatoid factor: a comparison of the psychological personality. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1993;43(9-10):169-71.
39. Kim NH, Yang KH, Yang IH. Clinical significance of the immunological tests in rheumatoid arthritis. *Yonsei Med J* 1989;30(1):9-23.
40. Kholmogorova GT, Stefani DV. Levels of IgD in patients with rheumatoid arthritis. *Allergol Immunopatol* 1982;10(3):211-4.
41. Pai S, Pai L, Birkenfeldt R. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27(4):252-6.
42. Kaplan RA, Curd JG, DeheerDH et al. Metabolism of C4 and factor B in Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:911-20.

<sup>1</sup>Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradска 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb

## DERMATOGLYPHICS IN PSORIATIC SYMMETRICAL POLYARTHRITIS IN FIFTY WOMEN - QUANTITATIVE ANALYSIS

## DERMATOGLIFI U PSORIJATIČNOM SIMETRIČNOM POLIARTRITISU U PEDESET ŽENA - KVANTITATIVNA ANALIZA

Miljenko Cvjetičanin<sup>1</sup> ♦ Zrinka Jajić<sup>2</sup> ♦ Ivo Jajić<sup>3</sup>

*O Jehovah, I have been scared of all my pains.  
Job 9:28, NW*

### Summary

Quantitative dermatoglyphic analysis of digitopalmar ridge count was used to research psoriatic symmetrical polyarthritis in fifty women. Analyzed were 25 dermatoglyphics traits: number of epidermal ridges on all ten fingers, their sum for five and ten fingers, four traits on both palms, i.e. between a-b, b-c, c-d and a-d triradii, and atd angles and their bilateral sum. The data obtained were compared with those recorded in a control group of

200 pairs of imprints of phenotypically healthy females from Zagreb area. Statistically significant differences were found in 13 variables in decreased ridge count in all ten fingers, their sum in five and ten fingers separately. Accordingly, a polygenic system identical in some loci to polygenic system predisposing to women psoriatic symmetrical polyarthritis susceptibility might be found responsible for the dermatoglyphic pattern development.

### Key words

dermatoglyphics, quantitative analysis, polyarthritic symmetrical psoriatic arthritis, female gender

### Sažetak

U radu se kvantitativnom analizom digitopalmarog kompleksa istražio broj grebenova u 50 žena sa simetričnim psorijatičnim poliartritisom. Analizirano je 25 varijabli, broj grebenova na svih deset prstiju šaka, zatim, sveukupno na pet i deset prstiju, te između triradijusa a-b, b-c, c-d i a-d na oba dlana, zatim, njihov ukupan broj na jednom i oba dlana, te atd kutovi na oba dlana i njihov ukupni broj u stupnjevima. Dobiveni podaci uspoređeni

su sa kontrolnom skupinom - 200 pari otisaka odraslih i fenotipski zdravih žena Zagrebačke regije. Statistički značajne razlike prema kontroli nađene su u 13 varijabli u smislu smanjenja broja kožnih grebenova na svih deset prstiju, i njihovu zbroju na pet i deset prstiju zasebno. Stoga se dade zaključiti kako je poligeneski sustav u razvoju dermatoglifa identičan s nekim lokusima za razvoj simetričnog psorijatičnog poliartritisa u žena.

### Ključne riječi

dermatoglifi, kvantitativna analiza, poliartritični simetrični psorijatični artritis, ženski spol

### Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a complex genetic disorder that results from an interplay between multiple genet-

ic and environmental factors. Although the exact pathogenesis of PsA is unclear, there is a substantial contribu-

tion of genetic factors to the etiology of PsA (1). Dafna Gladman and Vinod Chandran in their book "The facts - Psoriatic arthritis" wrote about Human leukocyte antigen (HLA) genes: HLA genes on chromosome 6 were found to be associated with PsA more than 30 years ago. HLA genes are classified into class I and class II.

HLAA, B and C belong to class I, whereas HLA DP, DQ and DR belong to class II. Antigens produced by HLA class I genes are present on almost all cells of the body, whereas those produced by HLA class II genes are present mainly on immune cells. Class I antigens, HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLA-Cw6 and HLA-Cw7, were shown to be associated with psoriasis and PsA by many researchers worldwide. The strongest association is with HLA-Cw6. HLA class I antigens has also been shown with various types of PsA. HLA-B27 is associated with back disease, and HLA-B38 and HLA-B39 with peripheral arthritis. There are another two genes that have been shown to lie close to HLA genes and are associated with PsA, TNF-alpha and MICA genes. It is likely that environmental factors trigger the illness in a genetically susceptible individual. However, no single agent

has been clearly identified. Physical trauma is one such environmental factor. Viral infections may also trigger PsA. Recently, rubella vaccination, injury sufficient to require a medical consultation, bone fractures, and house moving were found to be associated with onset of PsA (2).

Achievements of dermatoglyphic research until today show their value as valid method in biomedical and clinical research. It is certain that the increasing knowledge of mechanisms of their inheritance contributed to that. Dermatoglyphics indirectly point at the influence of polygenic factors of inheritance, the near structures (palms and soles) the same as the distant ones (for example, CNS, and others to) (3). The basic principle of this kind of research is that there is some genetic mechanism between 13th and 25th week of intrauterine development which, at the same time, has an impact to predisposition to psoriatic arthritis and the change of dermatoglyphics drawing. Dermatoglyphic traits are inherited by polygenetic effect but without domination of one of the involving genes.

This is the first paper on dermatoglyphics and psoriatic arthritis, except our conference reports (4-12).

## Material and methods

Dermograms of fifty female Psoriatic symmetrical polyarthritis were analyzed according to Classification of psoriatic arthritis (CASPAR) criteria (13), and in keeping with instructions provided by Miličić et al. (14). Results were compared with 200 dermatograms of phenotypically normal women from the Zagreb area, obtained from the Institute of Anthropology in Zagreb (15).

Twenty five variables, abbreviated and designated as follows, were examined by the quantitative analysis: 1. **FRD1** ridge count on the first finger of the right hand; 2. **FRD2** ridge count on the second finger of the right hand; 3. **FRD3** ridge count on the third finger of the right hand; 4. **FRD4** ridge count on the fourth finger of the right hand; 5. **FRD5** ridge count on the fifth finger of the right hand; 6. **TFRCD** total ridge count on all five fingers of the right hand; 7. **a-b rcD** ridge count between a-b triradii of the right hand; 8. **b-c rcD** ridge count between b-c triradii of the right hand; 9. **c-d rcD** ridge count between c-d triradii of the right hand; 10. **a-d rcD** ridge count between a-d

triradii of the right hand; 11. **atd D** atd angle on the right palm; 12. **FRL1** ridge count on the first finger of the left hand; 13. **FRL2** ridge count on the second finger of the left hand; 14. **FRL3** ridge count on the third finger of the left hand; 15. **FRL4** ridge count on the fourth finger of the left hand; 16. **FRL5** ridge count on te fifth finger of the left hand; 17. **TFRCL** total ridge count on all five fingers of the left hand; 18. **a-b rcL** ridge count between a-b triradii of the left hand; 19. **b-c rcL** ridge count between b-c triradii of the left hand; 20. **c-d rcL** ridge count between c-d triradii of the left hand; 21. **a-c rcL** ridge count between a-d triradii of the left hand; 22. **atd L** atd angle on the left palm; 23. **TFRC** total ridge count on all ten fingers; 24. **TPRC** bilateral ridge count between all triradii of the palms; 25. **ATDDL** bilateral sum of palmar atd angle (in degrees)

Student's t-test was used to test statistically significant differences in the ridge count between the patients and the control group.

## Results

Results are presented in tables 1-3.

Ridge count on the first, second, third, fourth, fifth finger and on all five fingers of the right hand was significantly lower in female psoriatic patients compared with controls.

Ridge count on the first, second, third, fourth, fifth finger and all five fingers of the left hand was significantly lower in female psoriatic patients compared with controls.

Ridge count on all ten fingers was significantly lower in female psoriatic patients compared with controls.

Table 1. Quantitative properties of digitopalmar dermatoglyphics on both hands in patients and control subjects

Tablica 1. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnih dermatoglifa u bolesnika i kontrole na obje ruke zajedno

Variable	Patient group			Control group		
	n	x	SD	n	x	SD
TFRC	50	79.06	*30.28	200	133.30	42.57
TPRC	50	215.28	22.40	200	211.80	24.46
ATDDL	50	90.58	16.85	200	94.56	15.88

\*Statistically significant difference from controls

Table 2. Quantitative properties of right hand digitopalmar dermatoglyphics in patients and control subjects  
 Tablica 2. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnih dermatoglifa u bolesnika i kontrole na desnoj ruci

Variable	Patient group			Control group		
	n	x	SD	n	x	SD
FRD1	50	13.6	*6.14	200	17.23	5.56
FRD2	50	3.94	*4.07	200	11.62	6.55
FRD3	50	6.32	*5.48	200	11.44	5.31
FRD4	50	10.86	*6.09	200	15.78	5.72
FRD5	50	9.20	*5.17	200	12.70	4.83
TFRCD	50	43.38	*16.05	200	68.77	21.65
a-b rcD	50	42.46	4.91	200	41.03	6.02
b-c rcD	50	28.64	5.86	200	27.31	6.00
c-d rcD	50	37.22	5.35	200	36.70	6.43
a-d rcD	50	108.32	11.47	200	105.05	12.68
atd D	50	45.36	9.26	200	46.87	8.67

\*Statistically significant difference from controls

Table 3. Quantitative properties of left hand digitopalmar dermatoglyphics in patients and control subjects  
 Tablica 3. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnih dermatoglifa u bolesnika i kontrole na lijevoj ruci

Variable	Patient group			Control group		
	n	x	SD	n	x	SD
FRL1	50	10.24	*6.12	200	14.80	5.76
FRL2	50	2.64	*3.53	200	10.87	6.88
FRL3	50	5.02	*4.64	200	11.58	5.72
FRL4	50	9.12	*5.93	200	15.13	5.25
FRL5	50	8.66	*5.17	200	12.26	4.80
TFRCL	50	35.68	*15.43	200	64.22	22.08
a-b rcL	50	43.62	4.32	200	41.82	5.90
b-c rcL	50	27.94	4.65	200	26.90	5.67
c-d rcL	50	35.40	6.82	200	36.34	6.86
a-c rcL	50	106.96	12.02	200	105.20	13.28
atd L	50	45.22	8.49	200	47.70	8.39

\*Statistically significant difference from controls

## Discussion

As we mentioned before, according to our best knowledge, this is the first paper dealing with psoriatic arthritis and dermatoglyphics. Because of that we could not make any comparison or discussion on this topic to the others. However, by the poster presentation on the 2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference in Sweden this year, we have presented four hundred psoriasis and psoriatic patients from Croatia (140 psoriatic and 260 with psoriatic arthritis) in quantitative analysis of dermatoglyphics.

We have found statistically significant differences between psoriasis and psoriatic arthritis patients from the one side, and among the five clinical subgroups (according to Moll and Wright, classical, mutilans, polyarticular, oligoarticular and spondylitis group (16)) in psoriatic patients from the other side. Statistically significant differences between psoriatic male patients to control were found in 14 variables, and female psoriatic patients to control in 6 variables; in psoriatic arthritis male patients to control in 9 variables and female psoriatic arthritis patients to control in 9 variables; between male psoriatic and male psoriatic arthritis patients in 12 variables, and between female psoriatic and female psoriatic patients in 13 variables. Furthermore, statistically significant differences were found in 67 variables among male psoriatic arthritis patients to control, and among female psoriatic arthritis patients in 69 variables to control. Lastly, statistically significant differences were found among five clinical subgroups of male psoriatic patients in 122 variables

and among five clinical subgroups in female patients in 130 variables.

Additionally, we have found statistically significant differences between female symmetrical psoriatic polyarthritis and female rheumatoid arthritis patients in nine variables: on third, fourth and fifth fingers on both hands, on five fingers of both hands separately, and on all ten fingers in psoriatic arthritis patients (17). Statistically significant differences between symmetrical psoriatic arthritis males to rheumatoid arthritis male patients were found in 16 variables: on the first, second, third, fourth, fifth, then on all five fingers of the right hand, and between triradii a-d rcD and ATDD angle (in degrees) on the right hand to, on the first, second, fourth, fifth and on the all five fingers and ATDL angle (in degrees) on the left hand, and on all ten fingers and ATDL angles (in degrees of both hands) (18).

Statistically significant differences were found between psoriatic spondylitis and ankylosing spondylitis in seven variables to: on both second finger, fourth finger right fifth finger both, atd angle on the right palm and between triradii b-c on the left palm (8).

Lastly, statistically significant differences were found between psoriatic spondylitis and Riter's disease in 14 variables: on the first, second, third, fourth and fifth finger right, than on the first, second, third and fifth finger left, in total ridge count on five fingers of each hand, atd angle on the left palm, atd angles on both hands together, and in total sum of ridge count on the ten fingers of both hands (9).

## Conclusion

In conclusion, we could say that dermatoglyphics came to existence as an important tool for genetics

in psoriasis and psoriatic arthritis, and in their differential diagnostics. Additionally, we have found differen-

tial diagnostics between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in male and female patients, between psoriasis and ankylosing spondylitis, and between psoriatic spondylitis and Reiter's disease.

### Literature

1. Rahman P, Gladman D.D. Psoriatic arthritis in: K.B.Gordon, E.M.Ruderman ed. *Psoriasis and Psoriatic Arthritis - An Integrated Approach*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag. 2005:12.
2. Gladman DD, Chandran V. *The facts - Psoriatic arthritis*. New York: The Oxford University Press Inc. 2009:27-29.
3. Cvjetičanin M. *Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u djece s kliničkim znacima oštećenja središnjeg živčanog sustava*. MS thesis. Zagreb: Postgraduate Study Center, University of Zagreb. 1990:89-91.
4. Cvjetičanin M, Sutlar-Kanižaj I, Majhen I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa obojelih od psorijaze i psorijatičnog artritisa. *V.jugoslavenski reumatološki dani*. Zadar, 9.-12.V.1990.
5. Cvjetičanin M, Sutlar-Kanižaj I. Quantitative analysis of Digitopalmar Dermatoglyphics in Psoriatic Patients. *Some News in Dermatology*. Međunarodni znanstveni skup. Naftalan, 22. do 23. rujna 1997.
6. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in 20 male patients with sixth Jajić subgroups of psoriatic arthritis. *Reumatizam* 2005;52(2):82-83.
7. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Differential diagnostics between polyarthritis form of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in women using quantitative dermatoglyphic analysis of digitopalmar complex. *Reumatizam* 2006;53(2):110-111.
8. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Differential diagnostics between psoriatic and ankylosing spondylitis in men using quantitative dermatoglyphic analysis of digitopalmar complex. *Reumatizam* 2007;54(2):97-98.
9. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Differential diagnostics between Reiter's disease and psoriatic spondylitis in men using quantitative dermatoglyphic analysis of digitopalmar complex. *Reumatizam* 2008;55(2):103.
10. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. A Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in 400 Psoriasis and Psoriatic arthritis patients from Croatia. *2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference 2009, "Psoriasis - Skin and Beyond"*. 24-28 June 2009. Stockholm, Sweden. 2009;Abstract No. 7:4.
11. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Dermatoglyphics in psoriatic polyarthritis in fifty women - quantitative analysis. *Clin Exp Rheumatol*. Abstracts extracted from 2009;27(5):723.
12. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in fifty male patients with psoriatic spondylitis. *Reumatizam* 2009; 56(2):52.
13. Gladman DD. Clinical Features of Psoriatic Arthritis in: Ritchlin CT, FitzGerald O. *Psoriatic and Reactive arthritis. A Companion to Rheumatology*. Mo-sby, Elsevier. 2007:26.
14. Miličić J, Rudan P, Schmutzler Lj, Škrinjarić I. Dermatoglifi u antropološkim istraživanjima. U: Tar-buk D, izd. *Praktikum biološke antropologije*. Zagreb: RSIZ za zapošljavanje, RZZ za znanstveni rad, HAD, IMI. 1989;13:31-36.
15. Schmutzler Lj, Rudan P, Szirovicza L. i sur. Analiza kvantitativnih svojstava digitopalmarnih dermatoglifa stanovnika Zagreb. *Acta Med Jug* 1977;31: 409-423.
16. Mease, PJ, Helliwell PS. *Atlas of Psoriatic Arthritis*. Springer-Verlag London Limited. 2008:26.
17. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in women with rheumatoid arthritis, *Reumatizam* 1998;46(2):11-16.
18. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Dermatoglyphics of digitopalmar complex in forty malepatients af-fected by rheumatoid arthritis - quantitative analysis. *Reumatizam* 2009;56(1):25-29.

<sup>1</sup>Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Univerzitetski klinički centar ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Klinika za neurohirurgiju

Univerzitetski klinički centar ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup> Odjeljenje za nefrologiju i dijalizu ♦ Klinika za interne bolesti

Univerzitetski klinički centar ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

## FUNKCIONALNI STATUS BOLESNIKA NAKON OPERACIJE LUMBALNE DISKUS HERNIJE

## FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS AFTER LUMBAR DISC HERNIATION SURGERY

Maida Zonić Imamović<sup>1</sup> ♦ Mirsad Hodžić<sup>2</sup> ♦ Suada Kapidžić Duraković<sup>1</sup>

Nedima Kapidžić Bašić<sup>1</sup> ♦ Amela Čičkušić<sup>1</sup> ♦ Goran Imamović<sup>3</sup>

### Sažetak

Cilj rada je utvrditi da li rana rehabilitacija već od prvog postoperativnog dana nakon operacije lumbalne diskus hernije poboljšava funkcionalni status bolesnika u odnosu na rehabilitaciju koja započinje 3 tjedna nakon operacije. Za ocjenu funkcionalnog statusa korišten je Oswestry index, a rađen je kod 60 bolesnika prije operacije i nakon rehabilitacije, podijeljenih u 2 skupine, skupinu rane rehabilitacije i kontrolnu skupinu rehabilitacije nakon 3 tjedna od operacije. U svakoj skupini bilo je po 30 ispitanika. Vrijednosti Oswestry indexa prije opera-

cije i nakon rehabilitacije u skupini rane rehabilitacije su bile  $78,4 \pm 17$  odnosno  $19,6 \pm 9,9$  ( $p < 0,0001$ ), a u kontrolnoj skupini  $79 \pm 13$  odnosno  $37 \pm 14$  ( $p < 0,0001$ ). Razlika Oswestry indexa prije operacije i nakon rehabilitacije u skupini rane rehabilitacije je bila  $58,7 \pm 18,9$ , a u kontrolnoj skupini  $41,6 \pm 13,2$  ( $p = 0,0001$ ).

Započinjanje rehabilitacije prvog dana nakon operacije vodi ka boljem funkcionalnom oporavku u odnosu na odgođeni početak rehabilitacije 3 tjedna nakon operacije lumbalne diskus hernije.

### Ključne riječi

rehabilitacija, operacija diskus hernije, Oswestry index

### Summary

The aim of this study was to determine whether early rehabilitation from the first postoperative day after lumbar disc herniation surgery improved functional status of patients compared to the rehabilitation that started 3 weeks after surgery. Oswestry index was used for functional status assessment before surgery and after rehabilitation in 60 patients divided in 2 groups, i.e. early and control group of rehabilitation started 3 weeks after surgery, 30 in each. Oswestry index values before surgery and after rehabilitation in the early reha-

bilitation group were  $78.4 \pm 17$  and  $19.6 \pm 9.9$ , respectively ( $p < 0.0001$ ) and in the control group the values were  $79 \pm 13$  and  $37 \pm 14$ , respectively ( $p < 0.0001$ ). The difference of Oswestry index before operation and after rehabilitation in the early rehabilitation group was  $58.7 \pm 18.9$ , and in the control group  $41.6 \pm 13.2$  ( $p = 0.0001$ ).

Onset of rehabilitation from the first post operative day lead to better functional recovery compared to delayed rehabilitation 3 weeks after lumbar disc herniation surgery.

### Keywords

rehabilitation, disc hernia surgery, Oswestry index

### Uvod

Degenerativna oboljenja kralježnice ubrajaju se u najrasprostranjenija oboljenja. Smatra se da oko 80 %

ljudi bar jednom u svom životu osjeti tegobe vezane za lumbalni sindrom (1). Prvenstveno se te tegobe javljaju

mr.sci. Maida Zonić Imamović, dr.med.

Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Univerzitetski klinički centar ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

tel.: +387 (0)35 303187, +387 (0)61 728728 ♦ e-mail: maidazo@yahoo.com, maidazo@hotmail.com

u produktivnom periodu, to je ujedno i jedan od najčešćih uzroka privremene ili trajne radne nesposobnosti, te predstavlja veliki medicinski i socijalni problem.

Brojni su uzroci bolova u kralježnici, ali se danas smatra da su u više od 90 % slučajeva uzrok promjene na disku i njihove posljedice (2).

Ukoliko konzervativno liječenje ne da dobre rezultate, pristupa se operativnom liječenju diskus hernije (3). Stav o operativnom liječenju je različit u različitim zemljama.

Međunarodne usporedbe pokazuju da je stopa operacija lumbalne diskus hernije u SAD-u najmanje 40% veća nego u bilo kojoj drugoj zemlji, te je bila 5 puta veća od onih u Engleskoj i Škotskoj (4). Ali, čak i u velikim zemljama kao SAD u roku od 1 godine su prijavljene znatne regionalne varijacije (5). Različiti su i podaci zadovoljstva bolesnika ishodom operacije.

Praćenje bolesnika nakon godinu od operacije diskus hernije pokazalo je da je 96% bolesnika zadovoljno rezultatom operacije, a da se 93% bolesnika vratilo na posao (6). Međutim u pojedinim studijama postoje podaci gdje je i do 60% bolesnika nezadovoljno ishodom operacije. Takva niska stopa zadovoljstva bolesnika s ishodom operacije može se objasniti odabirom različitih kriterija za rad, različite primjene tehnike, te različitog programa rehabilitacije (7), iako i drugi razlozi dolaze u obzir.

U mnogim zemljama postoperativna rehabilitacija se općenito preporučuje da bi se skratilo razdoblje postoperativnog oporavka, ali postoje različiti stavovi o toj temi u smislu trebaju li svi bolesnici imati rehabilitacijski tretman ili samo bolesnici sa postojećim simptomima nakon operacije, kao i zabrinutost da li ove intervencije mogu dovesti do recidiva hernijacije, nestabilne

## Metode

Urađena je prospektivna kohortna studija. Uzorak je prikupljan konsekutivno tako da je svaki drugi bolesnik pri prijemu na odjel Neurokirurgije bio uključen u skupinu u kojoj se nakon operacije radila rana rehabilitacija. Analizirano je ukupno 60 bolesnika koji su bili podijeljeni u dve skupine od po 30 bolesnika. Skupina rane rehabilitacije (ispitivana skupina) bila je podvrgnuta rehabilitaciji od prvog dana nakon operacije, dok je kontrolna skupina imala uobičajenu rehabilitaciju 3 tjedna nakon operacije.

Ispitivani bolesnici bili su odabrani iz skupine bolesnika Odjela za neurokirurgiju Klinike za kirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Tuzla operiranih zbog hernije lumbalnog diska u periodu od 15. ožujka do 15. prosinca 2008.

Procjena funkcionalne sposobnosti je provedena na Odjelu neurokirurgije bolesnicima prije operacije lumbalne diskus hernije i na Klinici za fizičku medicinu i rehabilitaciju nakon završene rehabilitacije.

Za procjenu funkcionalnog statusa korišten je Oswestry index. *Oswestry index* sastoji se od 10 grupa pi-

kralježnice, te su pitanja o rehabilitacionom tretmanu i fizičkoj aktivnosti bolesnika nakon operacije još uvijek kontroverzna (8).

Postoje različite studije za vrstu rehabilitacije nakon operacije kao i učinkovitost iste. Nekoliko rehabilitacijskih programa se koristi nakon operacije, međutim, malo je poznato o djelotvornosti tih tretmana.

Urađen je presjek objavljenih radova nakon operacije lumbalne diskus hernije gdje se vidi raznolikost u pristupu rehabilitaciji nakon operacije lumbalne diskus hernije kao i njihova učinkovitost. Postoje dileme o tretmanu nakon operacije, od promatranja je li učinak fizičke terapije bolji od neuključivanja terapije, treba li fizičku terapiju započeti odmah nakon operacije, treba li ona započeti nakon 4 do 6 tjedana, nakon 3 mjeseca ili nakon 12 mjeseci od operacije, koliki treba biti intenzitet vježbi, te učinci rehabilitacije kroz kinezioterapiju ili uz specifične intervencije u okviru fizičkog terapije (8).

Uobičajeni pristup oporavku nakon lumbalne mikrodiskektomije je ograničeno pregibanje, podizanje ili okretanje u razdoblju od šest tjedana radi prevencije ponovne ili recidivajuće hernijacije lumbalnog diska (9,10). Rehabilitacija nakon operacije lumbalne diskus hernije se obično provodi nakon 3 i više tjedana nakon operacije (11).

Međutim, ne postoje studije koje su definitivno pokazale trebaju li programi aktivne rehabilitacije početi odmah nakon operacije ili nakon 3 i više tjedana (8,12).

Cilj rada je utvrditi da li rana rehabilitacija bolesnika, koja počinje odmah nakon operacije lumbalne diskus hernije, poboljšava njihov funkcionalni status u odnosu na rehabilitaciju koja započinje nakon 3 i više tjedana nakon operacije.

tanja koja se odnose na intenzitet bola, osobnu higijenu, podizanje tereta, hodanje, sjedenje, stajanje, spavanje, društveni život, putovanje i promjenu intenziteta bola. Na svako pitanje iz grupe nudi se 6 opcija, sa minimalnim rezultatom 0 (najveći nivo funkcije odnosno normalan način) do 50 (najniži nivo funkcije). Rezultati se ocjenjuju na taj način da se ukupan rezultat dijeli sa 50 i množi sa 100 i dobiveni rezultati su u %. Od 0% do 20% je minimalna nesposobnost, od 21 do 40% je umjerena nesposobnost, od 41 do 60% izražena nesposobnost, od 61 do 80% teška nesposobnost, a od 81 do 100% su bolesnici vezani za krevet ili su simptomi preuvećani (13).

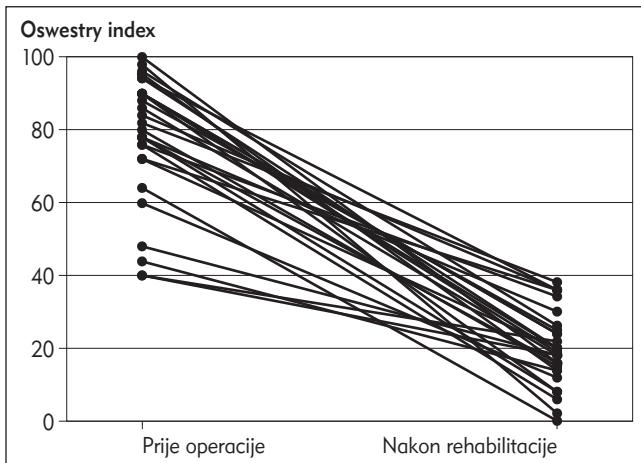
Od metoda fizičke terapije korištena je kinezioterapija i TENS. Rehabilitacija u obje grupe trajala je 8 tjedana. Vježbe su bile pripremljene prema programu Brunkowih vježbi u trajanju od 30 minuta. Brunkowa posturalna korekcija zasniva se na seriji statičkih kontraktacija sa samootporom, otporom podloge u svim pozicijama, inzistirajući na sinergičnom djelovanju svih mišićnih skupina.

Statistička analiza je urađena u statističkom paketu MedCalc software (version 8.1.0.0 for Windows, MedCalc).

## Rezultati

U studiju je uključeno 34 (56,6%) muškaraca i 26 (43,4%) žena. U ispitivanoj skupini bilo je 18

Slika 1. Oswestry index prije operacije i nakon rehabilitacije u skupini rane rehabilitacije  
Figure 1. Oswestry index values before surgery and after rehabilitation in the early rehabilitation group



(60,0%) muškaraca i 12 (40,0%) žena, a u kontrolnoj skupini bilo je 16 (53,0%) muškaraca i 14 (47,0%) žena ( $p>0,05$ ). Prosječna dob u grupi rane rehabilitacije bila je  $43,9\pm8,2$  godina, a u kontrolnoj grupi bila je  $48,6\pm9,8$  godina ( $p=0,05$ ). Skupine su bile komparabilne prema spolu i dobi.

Prosječna ocjena funkcionalnog statusa mjerena Oswestry indexom prije operacije u skupini gdje je rađena rana rehabilitacija je bila  $78,4\pm17$ , a u skupini uobičajene rehabilitacije je bila  $79\pm13$  ( $p>0,05$ ).

Prosječna ocjena funkcionalnog statusa mjerena Oswestry indexom nakon rehabilitacije u skupini gdje je rađena rana rehabilitacija je bila  $19,6\pm9,9$ , a u skupini uobičajene rehabilitacije je bila  $37\pm14$  ( $p<0,0001$ ).

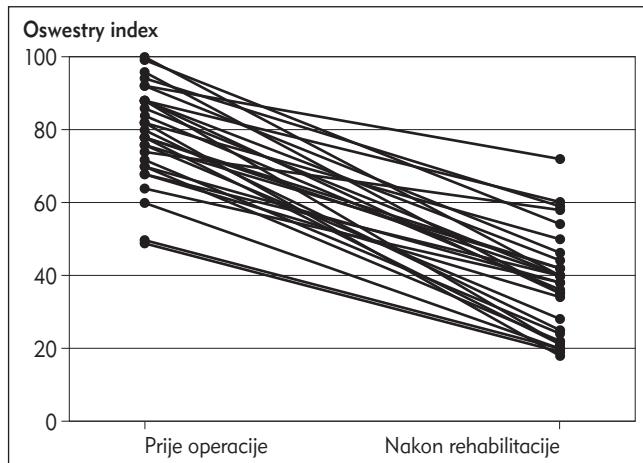
Nakon rehabilitacije urađeni testovi su statistički značajno bolji u obje skupine (slika 1 i slika 2) ali su značajnije poboljšani u skupini rane rehabilitacije u odnosu na skupinu gdje je rađena uobičajena rehabilitacija ( $p<0,0001$ ) (slika 3).

Vrijednosti Oswestry indexa prije operacije i nakon rehabilitacije u skupini rane rehabilitacije su bile  $78,4\pm17$  odnosno  $19,6\pm9,9$  ( $p<0,0001$ ) (slika 1). Vrijednosti Oswestry indexa prije operacije i nakon rehabilita-

Za usporedbu nezavisnih, odn. zavisnih grupa korišteni su studentov t test, odn. parni t test a za analizu kategorijskih varijabli korišten je  $\chi^2$  kvadrat test.

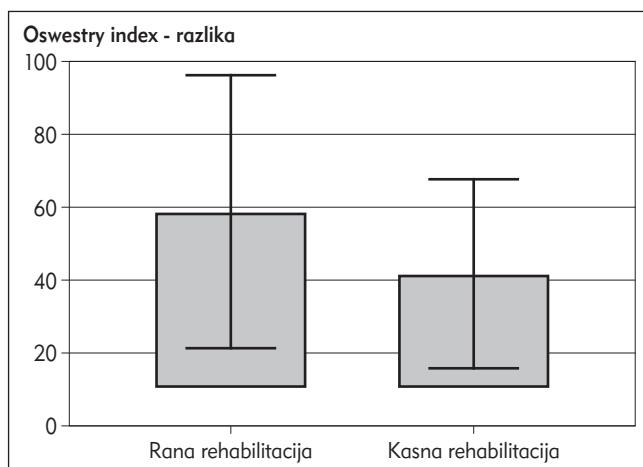
cije u kontrolnoj skupini su bile  $79\pm13$  odnosno  $37\pm14$  ( $p<0,0001$ ) (slika 2).

Slika 2. Oswestry index prije operacije i nakon rehabilitacije u kontrolnoj grupi  
Figure 2. Oswestry index values before surgery and after rehabilitation in the control group



Razlika Oswestry indexa prije operacije i nakon rehabilitacije u skupini rane rehabilitacije je bila  $58,7\pm18,9$ , a u skupini uobičajene rehabilitacije  $41,6\pm13,2$  ( $p=0,0001$ ) (slika 3)

Slika 3. Razlika Oswestry indexa prije operacije i nakon rehabilitacije u skupini rane i u skupini uobičajene rehabilitacije  
Figure 3. Difference in Oswestry index values before surgery and after rehabilitation in the early rehabilitation group and control group



## Raspis

U našoj studiji je dokazano da je rehabilitacijski tretman dao dobre rezultate u obje skupine i nakon prvog dana i nakon 3 tjedna od operacije. Vrijednosti Oswestry indexa su značajno poboljšane u obje skupine ali

je Oswestri indeks pokazao signifikantno bolji rezultat u bolesnika koji su prošli program vježbi rane rehabilitacije ( $p<0,0001$ ). Time su stečeni uvjeti za skraćenje vremena bolovanja i odsustva s posla, što će dovesti, sa-

svim sigurno, do značajnog ekonomskog učinka, odnosno smanjenja troškova liječenja.

S obzirom da su značajno poboljšani rezultati funkcionalnog statusa bolesnika rehabilitiranih nakon prvog dana, naša je preporuka, ukoliko je moguće, započeti rehabilitaciju odmah nakon operacije bez bojazni da će to dovesti do pogoršanja ili recidiva diskus hernije.

U našem istraživanju analizirane su slične demografske skupine bolesnika koji su prošli program vježbi rehabilitacije nakon lumbalne mikrodiskektomije. Ispitivane skupine bile su slične prema dobi i spolu.

S obzirom da postoje i različita mišljenja treba li uopće uključivati fizikalnu terapiju (8), našom studijom smo pokazali da u svakom slučaju sve bolesnike treba rehabilitirati nakon operacije. U dosadašnjim radovima se pokazalo da su programi vježbi visokog intenziteta, počevši 4 do 6 tjedana nakon operacije doveđi do bržeg smanjenja bolova nego program vježbi niskog intenziteta (8). U našoj studiji takođe je značajno poboljšanje u skupini gdje je rađena rehabilitacija nakon 3 tjedna, ali ipak su bolji rezultati u skupini sa ranom rehabilitacijom.

Kirurzi često smatraju da sam operativni zahvat predstavlja najvažniji čimbenik u liječenju bolesnika sa hernijom lumbalnog diska te ne pridaju posebnu važnost fizikalnoj terapiji (14). Činjenica je da su rezultati mikrodiskektomije u ispitivanim skupinama neposredno nakon operacije signifikantno bolji, ali se ne mogu smatrati definitivnim. Za bolesnike koji trebaju poseban vodič prije povratka na posao, kirurzi ih često puštaju da se vrate laganjem poslu 7 do 10 dana nakon mikrodiskektomije i punu dužnost preuzmu nakon 2 do 3 tjedna, ovisno o potrebama njihovih obaveza (15). Dakle, mnogi spinalni kirurzi smatraju da je rani povratak normalnim aktivnostima siguran i ne dovodi do povećane mogućnosti recidiva hernijacije diska u ranom postoperativnom razdoblju. Mnogi bolesnici se zapravo osjećaju bolje ukoliko je njihov povratak normalnom nivou funkciranja što je moguće ranije nakon lumbalne mikrodiskektomije (15,16).

Nije potrebno da bolesnici ostanu pasivni nakon operacije lumbalne disk hernije a sve to dovodi do skraćenja bolovanje bez povećanja komplikacija (17). Lumbalna mikrodiskektomija koja ima za cilj liječenje

bola duž ishijadičnog živca, uzrokovanog hernijacijom diska, značajno se poboljšala posljednjih godina, rezultirajući kraćim razdobljem oporavka, manjim bolom i većom stopom uspjeha (18,19,20,21). Bolesnici moraju proći dodatni i isto tako značajan period liječenja prije nego se pokušaju integrirati u svakodnevni život, odnosno vratiti ranjem normalnom životu. Evaluacija tretmana lumbalne mikrodiskektomije obično podrazumijeva kombinaciju tretmana bola, program vježbi istezanja, vježbi jačanja leđne i trbušne muskulature i rani povratak aktivnostima (8).

S obzirom da površina diska ima slabiju prokrvljjenost, cijeljenje otvora kroz koji je disk ekstrudirao može trajati tri do četiri mjeseca do formiranja ožiljka. Prema tome, restrikcija aktivnosti bolesnika nakon lumbalne mikrodiskektomije neće sama po sebi prevenirati ponovnu hernijaciju. Naše istraživanje polazi od toga da rana mobilizacija nakon lumbalne mikrodiskektomije može zapravo pomoći rano cijeljenje. Programom vježbi rane rehabilitacije bolesnicima se stavlja do znanja da prestaju razlozi mirovanja i zabrinutosti, te da se mogu nadati skorom povratku svakodnevnim aktivnostima i poslu. Razdoblje rane rehabilitacije, koje bolesnici prolaze sa svojim fizijatrom, postaje ključno u njihovoju ponovnoj integraciji svakodnevnim aktivnostima od prije bolesti.

Urađen je presjek dosadašnjih objavljenih radova te rezultati pokazuju da intervencije usmjerene na aktivnu rehabilitaciju koja obuhvaća postupan nastavak rada, potrebne informacije, ranu mobilizaciju, a i rani kontakt s liječnikom povećava vjerojatnost bržeg povrata na posao za te bolesnike. U toj studiji je zaključeno da nije štetna rana aktivnost bolesnika i povratak poslu nakon operacije i nije potrebno da bolesnici ostanu pasivni nakon operacije ali je još uvijek nejasno koje točno komponente trebaju biti uključene u program rehabilitacije. Visoki intenzitet vježbi čini se da je još na snazi, ali on može biti skup. Stoga bi se ekomska analiza trebala izvesti kako bi se procijenilo može li intenzivni program rehabilitacije, ako je počeo rano nakon operacije, dovesti do smanjenja troškova u smislu manjeg i kraćeg korištenja zdravstvenih resursa i raniјeg povrata na posao. Buduća istraživanja također treba fokusirati na provođenje programa rehabilitacije u svakodnevnoj praksi (8).

## Zaključak

Neophodno je provođenje rehabilitacije svih ispitanih odmah nakon operacije lumbalne diskus hernije. Uključivanje fizijatra i fizioterapeuta već prvog postopera-

tivnog dana kroz program rane rehabilitacije vodi ka boljem funkcionalnom oporavku u odnosu na početak rehabilitacije 3 tjedna nakon operacije lumbalne diskus hernije.

## Literatura

1. Nachemson A. The lumbar spine an orthopedic challenge. *Spine* 1976;1(1):59-71.
2. Popović J. *Bol u križima i ishijas*. Ljubljana-Zagreb: Založba Mladinska knjiga. 1989:117-119.

3. Švirtlih L, Antunović V, Samardžić M. *Lumbalna diskus hernija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. 1996;121-130.
4. Cherkin DC, Deyo R, Loeser JD. et al. An international comparison of back surgery rates. *Spine* 1994;11:1201-6.
5. Weinstein JN, Lurie JD, Olson PR. et al. United States' trends and regional variations in lumbar spine surgery: 1992-2003. *Spine* 2006;31:2707-14.
6. Russel WH, Perry AB. *Treatment of disk disease of the lumbar spine in Youmans Neurological Surgery*. Philadelphia: Saunders. 1996:4513.
7. Erdogan C. et al. Physiotherapy-Based Rehabilitation Following Disc Herniation Operation. *Spine* 2007;32(19):2041-2049.
8. Ostelo R, Costa L, Maher C, de Vet H, van Tulder M. Rehabilitation After Lumbar Disc Surgery: An Update Cochrane Review. *Spine* 2009;34(17):1839-1848.
9. Hakkinen A, Ylinen J, Kautiainen H. Effects of home strength training and stretching versus stretching alone after lumbar disk surgery: a randomized study with a 1-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:865-70.
10. Yilmaz F, Yilmaz A, Merdol F. Efficacy of dynamic lumbar stabilization exercise in lumbar microdiscectomy. *J Rehabil Med* 2003;35:163-7.
11. Kjellby-Wendt G, Styf J. Early Active Training After Lumbar Discectomy: A Prospective, Randomized, and Controlled Study. Randomized Trial. *Spine* 1998;23(21):2345-2351.
12. Williamson E, White L, Rushton A. A survey of post-operative management for patients following first time lumbar discectomy. *Eur Spine J* 2007;16(6):795-802.
13. Fairbank J, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66:271-273.
14. Asch HL, Lewis PJ, Moreland DB. Prospective multiple outcomes study of outpatient lumbar microdiscectomy: should 75 to 80% success rates be the norm? *J Neurosurg* 2002;96(1 suppl):34-44.12.
15. Schögl A, Reddy M, Matula C. Functional and economic outcome following microdiscectomy for lumbar disc herniation in 672 patients. *J Spinal Disord Tech* 2003;16:150-5.
16. Millisdotter M, Strömquist B. Early neuromuscular customized training after surgery for lumbar disc herniation: a prospective controlled study. *Eur Spine J* 2007;16(1):19-26.
17. Carragee EJ, Helms E, O'Sullivan G. Are postoperative activity restrictions necessary after posterior lumbar discectomy. *Spine* 1996;21:1893-7.
18. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson AN, Hanscom B, Skinner JS. i sur. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(5):2441-50.
19. Osterman H, Seitsalo S, Karppinen J, Malmivaara A. Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation: a randomized controlled trial with 2 years of follow-up. *Spine* 2006;31:2409-14.
20. Buttermann GR. Treatment of lumbar disc herniation: epidural steroid injection compared with discectomy: a prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:670-79.
21. Fritzell P, Hagg O, Wessberg P, Nordwall A. Group SLSS. Volvo Award Winner in Clinical Studies: lumbar fusion versus nonsurgical treatment for chronic low back pain: a multicenter randomized controlled trial from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Spine* 2001;26(5):2521-32.

<sup>1</sup>Zavod za kardiovaskularne bolesti • Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split • Šoltanska 1 • 21000 Split

<sup>2</sup>Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju • Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split • Šoltanska 1 • 21000 Split

## NESTEROIDNI PROTUUUPALNI LIJEKOVI I KARDIOVASKULARNI RIZIK

### NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Anita Jukić<sup>1</sup> • Dušanka Martinović Kaliterna<sup>2</sup> • Mislav Radić<sup>2</sup>

#### Sažetak

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) su široka skupina lijekova čije se djelovanje temelji na blokadi oba izoenzima cikloooksigenaze (cikloooksigenaza-1 [COX-1] i cikloooksigenaza-2 [COX-2]), ključnog enzima u sintezi prostaglandina. Iako je primjena selektivnih inhibitora koksiba značajno smanjila gastrointestinalne nuspojave, zamijećen je povećan broj kardiovaskularnih incidenta. Selektivnom inhibicijom COX-2 dolazi do narušava-

nja ravnoteže između tromboksana A2 i antitrombotskih prostaciklina. Usljed smanjene sinteze prostaciklina koji ima vazodilatatoran učinak na krvnu žilu i antiagregacijski učinak na trombocite, potisnuti su zaštitni učinci na aterosklerotski plak. Brojnim studijama potvrđeno je da svi nesteroidni antireumatici povećavaju kardiovaskularni rizik ali je uputan poseban oprez u izboru selektivnih NSAR u liječenju bolesnika s rizikom bolesti srca.

#### Ključne riječi

nesteroidni protuupalni lijekovi, cikloooksigenaza, prostaciklini, kardiovaskularni rizik

#### Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs act as non-selective inhibitors of the enzyme cyclooxygenase (catalyzes the formation of prostaglandins), inhibiting both the cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) isoenzymes. Selective COX-2 inhibitors have reduced gastrointestinal related adverse events but increased the risk of cardiovascular diseases. Selective COX-2 inhibitors may tip the natural balance between prothrombotic

thromboxane A2 and antithrombotic prostacyclin potentially increasing the possibility of a thrombotic cardiovascular event. Decreased prostacycline synthesis, a vasodilator and modulator of platelet activation, contributing to platelet aggregation and vasoconstriction. Some studies have suggested that NSAID increase the risk of cardiovascular events and for patients at high cardiovascular risk we should use them with great caution.

#### Keywords

non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, prostacycline, cardiovascular risk

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) se sve više rabe ne samo u upalnim reumatskim bolestima, već i za liječenje degenerativnih bolesti lokomotornog sustava, vrućice i boli (1). Od brojnih nuspojava; gastrointestinalne se smatraju učestalim i relativno životno ugrožavajući (2). Ipak zadnjih desetak godina brojne studije upućuju na izrazito povećanje broja kardiovaskularnih događanja tijekom terapije nesteroidnim antireumaticima (3). NSAR ostvaruju svoj učinak putem enzima ci-

klooksigenaze, koji utiču na sintezu prostaglandina, koji nastaju iz arahidonske kiseline u staničnim membranama (4). NSAR inhibiraju enzim cikloooksigenazu, koji postoji u dva izomerna oblika (4). Cikloooksigenaza tip 1 (COX-1), naziva se i *konstitutivnom* zbog prisutnosti u većini tkiva i fiziološkog učinka nastalih prostaglandina. Cikloooksigenaza tip 2 (COX-2), ili *inducibilna* u konstitutivnoj ulozi prisutna je u manjem broju organa, ali se zato njena aktivnost značajno povećava u upali.

mr.sc. Mislav Radić, dr.med.  
Šižgorićeva 20/II • 21000 Split • e-mail: mislavradic@gmail.com

Na osnovu blokiranja pojedinih ciklooksigenaza razlikujemo neselektivne nesteroidne antireumatike i COX-2 selektivne nesteroidne antireumatike (oksibi) (1).

Djelovanjem lijeka iz skupine neselektivnih NSAR dolazi do inhibicije oba oblika ciklooksigenaze, ali i unutar te skupine lijekova postoji skala selektivnosti prema pojedinoj ciklooksigenazi. Određeni lijekovi su više COX-1 selektivni, a drugi su više selektivni prema COX-2, te su slični selektivnim NSAR (diklofenak, meloksikam) (1).

Pri upotrebi selektivnih NSAR očuvana je aktivnost COX-1 što ostvaruje manji broj gastrointestinalnih nuspojava (sinteza upalnih medijatora uslijed aktivnosti COX-2 je ciljano smanjena). Klinička primjena selektivnih NSAR zadnjih desetak godina je značajno smanjila broj gastrointestinalnih nuspojava (5,6).

Ali se usporedno uočava povećan broj *kardiovaskularnih incidenata* koji se povezuju s uzimanjem selektivnih nesteroidnih antireumatika (7).

Nameću se dva pitanja: 1. da li se pri uzimanju lijeka iz skupine neselektivnih nesteroidnih antireumatika povećava kardiovaskularni rizik? i 2. postoje li u skupini selektivnih nesteroidnih antireumatikam lijek zadovoljavajućeg sigurnosnog profila u odnosu na *kardiovaskularna događanja*.

Nepovoljan učinak NSAR-a na kardiovaskularni sustav odražava se u povećanju broja tromboembolijskih događanja (infarkt miokarda, ishemični cerebrovaskularni inzult), poticanju arterijske hipertenzije te u otežanoj regulaciji iste, u javljanju perifernih edema što u konačnici vodi ka srčanoj dekompenzaciji (8).

Kardiovaskularni rizik pri primjeni NSAR-a objašnjava se putem nekoliko patomehanizama, koji se nadovezuju i isprepliću (9). Rizik tromboembolijskih zbivanja većim dijelom je posljedica poremećaja ravnoteže u sintezi prostaciklina i tromboksana, koji imaju suprotan učinak na endotel. Prostaciklin nastaje u stanicama endotela djelovanjem COX-2 i ima vazodilatatori učinak na krvnu žilu i antiagregacijski učinak na trombocite, dok tromboksan A2 nastaje u trombocitima (koji isključivo imaju COX-1), stvaranje je potaknuto COX-1, učinak je vazokonstrikski i proagregacijski. Selektivnom inhibicijom enzima COX-2 dolazi do relativnog porasta produkta COX-1, tj. tromboksan A2 i do protrombotskog učinka lijeka. Pored toga potisnute su i ostale zaštitne funkcije prostaciklina u patogenezi aterosklerotskog plaka, uslijed smanjene sinteze prostaciklina, što također doprinosi razvoju tromboembolijskog incidenta. Nadalje poznat je vazodilatacijski učinak prostaciklina koji se odražava u smanjuju ukupne vaskularne rezistencije a samim tim i sistemskog arterijskog tlaka. Inhibicijom sinteze prostaglandina E2, koji djeluje vazodilatatorno na bubrežnu aferentnu arteriju, smanjuje se perfuzija bubrega s posljedičnom re-

tencijom natrija i vode. U tom slijedu dolazi do porasta sistemskog krvnog tlaka, nastanka edema i srčane dekompenzacije. Smanjenjem aktivnosti COX-2 smanjuje se i zaštitni učinak ovog enzima u ishemiji i infarktu miokarda (smanjenje zone infarkta) te stjenka ventrikla postaje tanja i podložnja rupturi.

U brojnim studijama prati se učinak neselektivnih i selektivnih NSAR. Praćenjem gastrointestinalnih nuspojava već je u VIGOR studiji (6) zamijećen povećan broj kardiovaskularnih događanja u skupini koja je primala rofeksib u odnosu na skupinu koja je liječena naproksemom. To se pokušalo objasniti navodnim kardioprotektivnim učinkom naproksena ali bez čvrstih dokaza. Tijekom APPROVe studije (12) zamijećen je povećan broj kardiovaskularnih incidenata u skupini koja je liječena rofeksibom u odnosu na kontrolnu placebo skupinu; alarmiran je FDA te je lijek povučen sa tržista.

Iste godine uočava se povećan broj postoperativnih kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika nakon operacije aortokoronarnih premosnica, koji su liječeni selektivnim NSAR (valdeksib, parekoksib) te se zabranjuje korištenje svih NSAR u liječenju postoperativne boli nakon ove operacije.

Slijede brojne opservacijske studije, koje prate uzimanje svih NSAR u općoj populaciji i u skupinama bolesnika s već poznatim povećanim kardiovaskularnim rizikom. McGettingan i suradnici (7) su analizom većeg broja opservacijskih studija uočili povećan kardiovaskularni rizik i kod uzimanja neselektivnih antireumatika kao što su diklofenak, indometacin i meloksikam. Danski autor Gislason i suradnici su u dvije opservacijske studije pratili učinak NSAR u ciljanim skupinama srčanih bolesnika. U prvoj studiji (11) praćeni su bolesnici nakon prve hospitalizacije zbog infarkta miokarda, a u drugoj (12) bolesnici nakon prve hospitalizacije zbog srčane dekompenzacije. Rezultati obje studije su pokazali da NSAR povećavaju rizik kardiovaskularnog incidenta u bolesnika s preegzistirajućom kardiovaskularnom bolesti. U velikim dozama svi nesteroidni antireumatici povećavaju kardiovaskularni rizik, u nižim dozama kardiovaskularni rizik korelira s većom selektivnošću za COX-2.

U tijeku je prospektivna studija PRECISION, koja prati oboljele od reumatoidnog artritisa ili osteoartrita s preegzistirajućom kardiovaskularnom bolesti ili s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularne bolesti. Prati se učinak selektivnog NSAR (celekoksib) i dva neselektivna NSAR (naproksen i ibuprofen) na tijek reumatske bolesti i kardiovaskularna zbivanja.

Slijedom dosadašnjih istraživanja u SAD svi su NSAR 2005. godine označeni kao lijekovi koji povećavaju kardiovaskularni rizik, a 2007. godine su date smjernice za liječenje mišićnokoštane boli s preporukom postupnog titriranja lijeka te se pri primjeni NSAR

preporuča praćenje krvnog tlaka, pojave otekline, praćenje bubrežne funkcije i oštećenja gastrointestinalnog sustava (9). U slučaju procjene povećanog rizika trombotskog incidenta potrebno je u terapiju uvesti i acetilsalicilnu kiselinu.

U Hrvatskoj su nesteroidni antireumatici lako dostupni lijekovi, koje bolesnik može dobiti bez recepta, a svijest o njihovim nuspojavama u općoj populaciji nije dosta. U skladu s navedenim spoznajama nedvojbeno je da kod već postojeće srčane bolesti, arterijske hiper-

tenzije i ostalih čimbenika rizika srčane bolesti uzimanje pojedinih (ako ne i svih) nesteroidnih antireumatika dodatno povećava kardiovaskularni rizik. Odluka o izboru lijeka donosi se na osnovu procjene očekivanog dobrog učinka i mogućih nepovoljnih ishoda. U svakom slučaju dužinu liječenja kao i dozu lijeka treba uredno kontrolirati. Ako se NSAR uvode u terapiju bolesnicima s kardiovaskularnim rizikom, valja birati manje selektivan za COX-2, u što manjoj dozi i što kraćem intervalu, uz redovito praćenje naznaka kardiovaskularne bolesti.

### Literatura

1. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001;3:50-60.
2. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498-506.
3. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4-15.
4. Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367:215-6.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. i sur. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized, controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A. i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
7. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systemic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-1644.
8. White WB. Cardiovascular Effects of the Cyclooxygenase Inhibitors. *Hypertension* 2007;49: 408-418.
9. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634-1642.
10. Breallier RS, Sandler RS, Quan H. i sur. Adenomatous Polyp prevention on Vioxx (APPROVe) trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2006;355:221.
11. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. 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;113:2906-2913.
12. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ. i sur. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169:141-149.

**Hrvatsko reumatološko društvo  
Hrvatski liječnički zbor ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb**

## **PRIJEDLOG PRIMJENE BIOLOŠKIH LIJEKOVA U REUMATOIDNOM ARTRITISU**

### **PROPOSAL FOR BIOLOGIC DRUGS THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

**Božidar Ćurković ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Jadranka Morović-Vergles ♦ Branimir Anić  
Simeon Grazio ♦ Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Marino Hanih ♦ Srđan Novak**

#### **Sažetak**

Reumatoidni artritis je kronična upalna reumatska bolest s prevalencijom od oko 1 %, karakterizirana sinovitisom, erozivnim promjenama zglobova, bolovima i oštećenjem funkcije. Etiologija bolesti nije poznata ali nastajanje takve autoimune bolesti je, zasigurno, posljedica genetskih i okolišnih čimbenika. Većina bolesnika s reumatoidnim artritism lječi se standardnim

lijekovima koji mogu modificirati bolest. Bolje razumevanje bolesti dovelo je do razvoja bioloških lijekova s kojima želimo postići remisiju bolesti umjesto simptomatskog poboljšanja. Biološki lijekovi imaju brz i kontinuiran učinak, uz prihvatljiv sigurnosni profil. U ime Hrvatskog reumatološkog društva iznosimo prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu.

#### **Ključne riječi**

reumatoidni artritis, biološki lijekovi, preporuke

#### **Summary**

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory disease with the prevalence about 1 %. Rheumatoid arthritis is characterized with synovitis, often evolve erosions of the joints, pain and functional deficit. Etiology is unknown, but the development of such autoimmune disease is due to genetic and environmental factors. Most of the patients with diagnosis of rheumatoid arthritis use nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs. Advances in the undersstanding

of the disease process have led to the development of biological agents to treat rheumatoid arthritis. With the use of biologic agents we wish to evolve the goal of therapy from that of symptomatic relief to clinical remission. Biologic drugs have documented, fast and continuous efficacy with generally well accepted safety profile. On behalf of Croatian Society for Rheumatology we propose recommendations for the biologic therapy in rheumatoid arthritis.

#### **Keywords**

rheumatoid arthritis, biologic drugs, recommendations

#### **Uvod**

Reumatoidni artritis (RA) je kronična progresivna, sistemska, upalna reumatska bolest karakterizirana sinovitisom, bolovima u zglobovima, jutarnjom zakočenošću i oštećenjem funkcije. Nerijetko dolazi do destrukcije zglobova, opće i radne nesposobnosti, prerane smrti, a odlikuje se i visokim direktnim i indirektnim troškovima. Prevalencija reumatoidnog artritisa je oko 1 %. Etiopatogeneza bolesti nije poznata ali ulogu ima-

ju i humoralna i celularna imuna aktivnost. T-stanice su aktivirane nepoznatim otporcem i stvaraju interleukin-1 (IL-1) i čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) koji imaju značajnu ulogu u upalnom procesu. S druge strane B stanice imaju važnu ulogu u patogenezi bolesti stvaranjem autoantitijela, aktivacijom makrofaga i dendritičnih stanica potičući upalni proces u sinoviji bolesnika s RA (1). Rana dijagnoza i rano otpočeto liječenje uvjeti

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

su za bolju prognozu, jer je kratko razdoblje od pojave sinovitisa do ireverzibilnog oštećenja zglobova i gubitka funkcije (2). Cilj liječenja RA nekada je bio kontrola simptoma (bol, jutarnja zakočenost, otekline) a danas je, kontrola bolesti, usporenenje radiološke progresije i remisija bolesti a u dugo trajućoj bolesti postizanje minimalne aktivnosti. Bolest modificirajući anrtireumatici DMARDs (kratica od engleskog - disease modifying anti rheumatic drugs) su lijekovi prvog izbora za kontrolu RA. DMARDs-i, primjenjeni pojedinačno (monoterapija) ili u kombinaciji (dva ili više zajedno) pokazuju dobar učinak u ranom reumatoidnom artritisu. U postizanju optimalne djelotvornosti potrebne su česte kontrole bolesnika uz evaluaciju djelotvornosti i podnošljivosti te modifikaciju terapijskih postupaka. Metotreksat (MTX) je zlatni standard u liječenju RA. U liječenju RA primjeniti se mogu i drugi DMARDs-i poput leflunomida (LFL), sulfasala-

zina (SSZ), ili klorokina (CLQ) (3,4). MTX se primjenjuje monoterapijski i/ili zajedno s drugim DMARDsima poglavito u bolesnika s visokom aktivnošću bolesti i čimbenicima loše prognoze. Uz navedene lijekove gotovo redovito se primjenjuju i nesteroidni antireumatici (NSAR). U ranom, ali i kasnom reumatoidnom artritisu uz DMARDs-e nerijetko se primjenjuju i glukokortikoidi (GK) u postupno snižavajućoj ili održavajućoj dozi (<10 mg prednizolona dnevno). Primjenom GK u većeg broja bolesnika može se postići remisija i manja radiološka progresija (5,6,7). U bolesnika u kojih se standardnim lijekovima ne postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti primjenjuju se biološki lijekovi. U Hrvatskoj su registrirani anti-TNF- $\alpha$  lijekovi (etanercept, infliksimab, adalimumab), lijek koji dovodi do deplecije perifernih B stanica (rituksimab, kimerično anti-CD20 antitijelo), i antagonist receptora interleukina 6 (IL-6R) (tocilizumab).

### **Antagonisti TNF- $\alpha$**

Spoznaje o važnoj ulozi proučalnih citokina u patogenezi RA sa sljedstvenim razvojem specifičnih antagonista uz dokaze o njihovoj kliničkoj djelotvornosti predstavljaju bitan napredak u reumatologiji. U nas su registrirana tri antagonista čimbenika nekroze tumora-alfa (engl. skr. TNF- $\alpha$ ): infliksimab, etanercept i adalimumab. Liječenje antagonistima TNF- $\alpha$  indicirano je i u ranoj i kasnoj fazi RA. U Europi su antagonisti TNF- $\alpha$  preporučeni za liječenje aktivnog RA nakon neučinkovitosti primjene u punoj dozi klasičnih lijekova koji modificiraju bolest (metotreksata, leflunomida, sulfasalazina i drugih), a u nas je obvezno da jedan od tih lijekova bude MTX (osim ako nije kontraindiciran) u dozi od 20 mg tjedno. Antagonisti TNF- $\alpha$  primjenjuju se samostalno ili uz MTX. Poznato je da su antagonisti TNF- $\alpha$  djelotvorni kako u bolesnika koji nisu primali MTX tako i u bolesnika sa slabim odgovorom na MTX. Etanercept i adalimumab se u liječenju RA mogu primjeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s klasičnim DMARDs-ima, dok se infliksimab primjenjuje poglavito s MTX-om (8). Potrebno je istaknuti da podaci o djelotvornosti primjene ovih lijekova upućuju na jasnú prednost njihove primjene u kombinaciji s metotreksatom posebice u odnosu na izrazito učinkovit odgovor (ACR 70 - American College of Rheumatology) i radiološku progresiju (9). Djelotvornost antagonista TNF- $\alpha$  nastaje brzo (najčešće unutar 2 tjedna od početka primjene) i postojana je tijekom primjene, te rezultira kako poboljšanjem simptoma i znakova bolesti (unutar 8-12 tjedana) tako i usporavanjem, pa čak i zaustavljanjem radiološke progresije. Općenito, anti-TNF- $\alpha$  lijekovi su sigurni, iako su rijetke, ali značajne nuspojave opisane za svaki od odobrenih antagonista TNF- $\alpha$  (10).

### **Djelotvornost**

U ranom reumatoidnom artritisu s monoterapijom anti-TNF- $\alpha$  postiže se sličan klinički odgovor kao i s pri-

mjenom metotreksata (adalimumab neznatno slabije učinkovit od MTX-a, a etanercept neznatno učinkovitiji od MTX-a) (11). U etabliranom RA ACR50 odgovor postignut je u 54% bolesnika primjenom etanercepta i u 42% primjenom metotreksata (12). U šestomjesečnoj studiji u bolesnika sa slabim odgovorom na MTX, primjenom adalimumaba u standardnoj dozi postignut je ACR50 odgovor u 55,2% bolesnika (13), a primjenom infliksimaba u standardnoj dozi u 27% bolesnika (14). Općenito, bolji se ACR 50 odgovor postiže i u bolesnika s ranim (15,16) i etabliranim RA (12) ako se anti-TNF- $\alpha$  lijekovi primjenjuju zajedno s MTX-om. U svim istraživanjima anti-TNF- $\alpha$  lijekovi imaju nešto povoljniji učinak na radiološku progresiju (11), neovisno o kliničkom odgovoru (4). Anti-TNF- $\alpha$  lijekovi imaju sličan klinički učinak. Nema dokaza da bi jedan antagonist TNF- $\alpha$  bio djelotvorniji od drugoga pa, stoga, niti da bi jedan od njih trebao biti prvim lijekom izbora. Iako su, ipak, pokazane stanovite međusobne razlike u odnosu na djelotvornost ACR50, DAS28 (DAS28 - Disease activity score) (17), nuspojave, broj bolesnika koje treba liječiti da se postigne ACR50 odgovor, pogodnost primjene i dr (12,18,19,20,21,22) o izboru lijeka odlučit će liječnik u odnosu na pojedinog bolesnika Potrebno je nglasiti da anti-TNF- $\alpha$  lijekovi nisu učinkoviti u svih bolesnika. Štoviše, postotak bolesnika u kojih se ne postiže ni ACR20 odgovor kreće se od 29-48% za navedena tri blokatora TNF- $\alpha$ , dok je postotak bolesnika u kojih se ne postiže željeni ACR50 odgovor između 46-67% (23).

### **Sigurnost primjene**

Povećana podložnost tuberkulozi ili reaktivacija latentne tuberkuloze značajka je cijele skupine antagonista TNF- $\alpha$ . Tuberkuloza je zabilježena u većeg broja bolesnika koji su primali infliksimab i adalimumab u odnosu na etanercept (24), iako izravnih usporednih studija o tome nema. Probir bolesnika (s obzirom na preboljelu ili latentnu

tuberkulozu) za primjenu antagonista TNF- $\alpha$  može smanjiti rizik od reaktivacije tuberkuloze i treba ga provoditi prema nacionalnim smjernicama. Preporuke za probir bolesnika s obzirom na eventualnu tuberkulozu prije uvođenja anti-TNF- $\alpha$  lijeka donesene su u suradnji reumatološkog i pulmološkog društva (25). Pri primjeni TNF- $\alpha$  inhibitora pozornost treba obratiti i na oportunističke infekcije (listeriozu, histoplazmozu, kokcidiomikozu), iako je njihova pojavnost, općenito, niska. Podaci o nuspojavama TNF- $\alpha$  inhibitora većinom su dobiveni iz randomiziranih kontroliranih studija i često ne odgovaraju nuspojavama u svakodnevnoj praksi. Podaci o riziku za nastanak malignoma nisu jedinstveni, iako je rizik za limfome vjerojatno povišen (26,27,28). Također, podaci nisu jedinstveni niti o učinku na kardiovaskularni sustav (29).

### Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) je humanizirano monoklonsko antitijelo na receptor za IL-6 (anti-IL-6R). Interleukin 6 i njegov receptor uzrokuju i prolongiraju upalu, a koncentracija im je povišena u serumu i sinovijalnoj tekućini bolesnika s RA. IL-6 utječe i na razvoj i funkciju T i B stanica, osteoklasta te na početni imuni odgovor. Registriran je za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritom i neadekvatnim odgovorom na metotreksat ili TNF- $\alpha$  inhibitore (odnosno ako su isti kontraindicirani). Može se primjeniti samostalno (monoterapija) ili u kombinaciji s metotreksatom.

#### Djelotvornost

Tocilizumab se primjenjuje intravenski, jedan put mjesečno, u dozi od 4 ili 8 mg/kg, no čini se da je učinak bolji pri primjeni 8 mg/kg TT. Učinak se zapaža već nakon 2 do 4 tjedna po primjeni, iako se očekuje unutar 6 mjeseci. Inhibira radiološku progresiju u bolesnika koji su neadekvatno odgovorili na metotreksat i/ili druge DMARDs-e, a radiološku progresiju usporava primjenjen i monoterapijski. U bolesnika s neadekvatnim odgovorom na MTX primjenom tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg TT može se postići ACR50 odgovor u 44% bole-

Dugotrajna sigurnost inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s hepatitisom B i C nije poznata. Primjena TNF- $\alpha$  blokatora u bolesnika s hepatitisom B nije preporučljiva. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene u trudnoći, iako je u jednog broja žena koje su ostale trudne tijekom primjene TNF- $\alpha$  blokatora (čija je primjena izostavljena odmah po ustanovljenju trudnoće) trudnoća uredno iznesena i po porodu nisu uočene malformacije. Ipak, iznimno rijetko je opisana kombinacija kongenitalnih abnormalnosti (VACTREL - vertebralne abnormalnosti, atrezija anusa, srčani defekti, traheoezofagealne, renalne i abnormalnosti udova). Vrlo rijetko je zabilježena pojava psorijaze ili pogoršanja postojeće te druge kožne nuspojave (Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme itd.) (29).

snička (30), a u onih koji imaju neadekvatan odgovor na anti-TNF- $\alpha$  terapiju u 28,8% (31).

#### Sigurnost

Najčešće opažene ozbiljne nuspojave tocilizumabu bile su infekcije ili infestacije. Tocilizumab podiže razinu lipida na što se može utjecati (i korigirati) primjenom statina (30,31). Iako su pri primjeni tocilizumaba opaženi cerebrovaskularni događaji i arterijska hipertenzija, praćenje kroz 1,5 godinu nije pokazalo povećanu učestalost kardiovaskularnih nuspojava. Oprezna primjena tocilizumaba potrebna je u bolesnika s intestinalnim ulceracijama ili divertikulitom zbog opaženih nuspojava poput generaliziranog peritonitisa, perforacija u donjem dijelu gastrointestinalnog trakta, nastanka fistula i intrabdominalnih apsesa. Slično kao i kod primjene MTX treba redovito pratiti krvnu sliku, zbog mogućeg razvoja neutropenije (obično u ranoj fazi primjene), te porasta indirektnog bilirubina i transaminaza. Neznatno je povišen i rizik za bakterijske infekcije, a podataka o potrebi probira i pojavi tuberkuloze (TB) tijekom terapije (sporadično slučajevi TB) nema, jer su u kliničkim studijama bolesnici s TB bili isključeni. Zasada nema podataka o povezanosti primjene TCZ i malignoma (29).

### Rituksimab

Rituksimab (RTX) je kimerično anti-CD20 monoklonsko antitijelo. Rituksimab se veže na CD20, koji je izražen na ljudskim B stanicama i u vrlo maloj mjeri na manjem broju T stanica. Nakon vezanja na CD20, rituksimab dovodi do B stanične deplecije (putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima i aktivacijom sustava komplementa). U bolesnika s RA B stanice aktiviraju makrofage i dendritične stanice promovirajući upalni proces koji nastaje u sinoviji (32,33). RTX je indiciran u liječenju bolesnika s RA koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu barem jednog TNF- $\alpha$  inhibitora (ili je isti kontraindiciran). Može se primijeniti i bez MTX-a.

#### Djelotvornost

U bolesnika s etabliranim RA liječenih s 1-5 standardnih DMARDs-a (1/3 i na anti-TNF- $\alpha$  lijekovima) primjenom rituksimaba postignut je ACR50 odgovor u 34% bolesnika (34), a nakon neuspjeha anti-TNF- $\alpha$  terapije (1 ili više anti-TNF- $\alpha$  lijekova) u 27% bolesnika (35). Primjenjuje se u intravenskoj infuziji u dozi od 1000 mg u razmaku od 2 tjedna. U kliničkim ispitivanjima pokazao je dobar učinak na kliničke znakove i simptome te laboratorijske parametre nakon 8-16 tjedana. Boljni učinak postiže se primjenjen s MTX-om. Također, odgovor je bolji u seropozitivnih (RF/antiCCP) bolesnika. Ponavlajući ciklusi u bolesnika koji su dobro odgovo-

riili na prvi ciklus rituksimaba su učinkoviti, dok su nejedinstveni podaci o učinkovitosti u onih bolesnika koji su neadekvatno odgovorili na prvi ciklus (29). Ciklus rituksimaba se ponavlja nakon 6 ili više mjeseci. Čini se da je rituksimab učinkovitiji od drugog TNF- $\alpha$  inhibitora u bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu prvog TNF- $\alpha$  inhibitora (36). Otvoreno praćenje pokazalo je uspješnost primjene kroz 6 godina (37).

### Sigurnost

Većina nuspojava rituksimaba vezana je uz prvu primjenu lijeka i to u obliku akutne infuzijske reakcije, koje su blagog do umjerenog intenziteta. Infuzijske reakcije su do 35 % češće u prvom ciklusu a mogu se spriječiti primjenom glukokortikoida. Nema podataka za porast malignoma uz primjenu rituksimaba ali su

zabilježene pojave progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Pri cijepljenju RTX umanjuje imuni odgovor. Ne preporuča se cijepljenje živim atenuiranim vakcinama bolesnika koji primaju RTX. Bolesnici s hepatitisom B ne smiju primati RTX, jer primjena RTX u tih bolesnika može biti povezana s fatalnom reaktivacijom bolesti. Nema podataka o porastu TB infekcije uz RTX. Rizik za ozbiljne infekcije je povećan slično kao i kod anti-TNF- $\alpha$  lijekova, dok podataka o učestalijim pojavama ozbiljnih infekcija pri ponavljanim ciklusima nema. Nema podataka niti o porastu infekcija nakon primjene inhibitora TNF- $\alpha$  poslije liječenja rituksimabom. Nedovoljno razjašnjeno je i opaženo sniženje razine imunoglobulina (IgG) u bolesnika s više ponavljanjih ciklusa (29,38,39).

### Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva

Na osnovu podataka iz literature (8,9,29,40,41,42, 43) radna skupina Hrvatskog reumatološkog društva u ime Hrvatskog reumatološkog društva iznosi preporuke za primjenu bioloških lijekova u bolesnika s RA u Hrvatskoj. S obzirom da anti-TNF- $\alpha$  lijekovi u monoterapijskoj primjeni ne pokazuju bitno bolji učinak od MTX-a, nema dovoljno dokaza da bi se MTX zamijenio biološkim lijekovima u liječenju MTX "naivnih" bolesnika. Stoga je zasad primjena anti-TNF- $\alpha$  lijekova indicirana u bolesnika koji nisu imali adekvatan odgovor na primjenu pojedinačnog DMARD-a ili kombinirano liječenje DMARDs-ovima. Preporuča se kombinirana terapija anti-TNF- $\alpha$  blokatora i MTX-a (odnosno leflunomida, sulfasalazina) jer je učinkovitija od monoterapije s TNF- $\alpha$  inhibitorom kako u ranom tako i kasnom RA. Individualni odgovor na primjenjeni antagonist TNF- $\alpha$  može se očekivati unutar 12 tjedana. Ako nakon 12 tjedan ne dođe do adekvatnog odgovora na primjenjeni TNF- $\alpha$  inhibitor ili se isti zbog nuspojave mora izostaviti, tada treba primjeniti drugi biološki lik odnosno razmotriti primjenu drugog antagonista TNF- $\alpha$ . Iako anti-TNF- $\alpha$  lijekovi imaju sličan mehanizam djelo-

vanja a krajnji učinak je inhibicija TNF- $\alpha$ , promjena lijeka u slučaju nedjelotvornosti ima opravdanja (44). Čini se, ipak, da, ukoliko bolesnici nisu odgovorili na prvi TNF- $\alpha$  inhibitor, vjerojatnost da će adekvatno odgovoriti na drugi TNF- $\alpha$  inhibitor je manja, a oni koji nisu podnosići prvi s manjom će vjerojatnošću podnosići i drugi.

Ako je remisija postignuta primjenom lijekova ili je primjenom lijeka postignuta minimalna aktivnost bolesti, snižavanje doze lijeka može održavati remisiju odnosno nisku aktivnost bolesti. U nekih bolesnika održan je odgovor i do 10 godina, a u nekih se bolest aktivira što ne predskazuje odgovor na primjenu drugog TNF- $\alpha$  lijeka. Primjenom drugog biološkog lijeka ACR 70 ili DAS28 remisija se može postići (neovisno o načinu djelovanja drugog lijeka) u 5%-15%, odnosno 9%-15,4% (45). Iako, tocilizumab, po svojim karakteristikama može biti indiciran nakon neuspjeha standardnih DMARDs-a, predlažemo primjenu tocilizumaba i rituksimaba nakon neucinkovitosti barem jednog anti-TNF- $\alpha$  lijeka, a iznimno nakon standardnih DMARDs-a u slučaju da su TNF- $\alpha$  inhibitori kontraindicirani.

### Zaključak

Biološki lijekovi predstavljaju bitan napredak u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom. Imaju prihvatljiv, dosada poznati, sigurnosni profil. Hrvatsko reumatološko društvo snažno podupire njihovu primjenu u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Procjenjujemo da oko 10 do 30% bolesnika s RA ima indikaciju za primjenu bioloških lijekova, a ostvarenje ovisi o mogućnostima institucija (npr. HZZO), odnosno privatnih tvrtki koje na osnovu uplata korisnika u konačnici plaćaju li-

ječenje tim lijekovima. Anti-TNF- $\alpha$  lijekovi među biološkim lijekovima zasad su lijekovi prvog izbora jer se inhibicija receptora IL-6 ili IL-1 nije pokazala superiornjom od blokade TNF- $\alpha$  (46). S druge strane za postizanje remisije i personalizaciju liječenja trebaju nam novi lijekovi i novi terapijski ciljevi (47,48). Propisivanje bioloških lijekova i dalje treba ograničiti samo na liječnike subspecijaliste reumatologe, a sredstva osigurati u fondu posebno skupih lijekova.

### Literatura

- Tuscano JM, Sands J. B cell reductive therapy with rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3:225-232.
- van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; (suppl 2):74-78.

3. Braun J, Kästner 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: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
4. Weisman MH. Progress toward the cure of rheumatoid arthritis? The BeSt study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3326-32.
5. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.
6. Hafström I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Svensson B. BARFOT Study Group. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:508-13.
7. Ćurković B. Kako liječiti bolesnike s reumatoidnim artritisom u Hrvatskoj? *Reumatizam* 2008;55:39-44.
8. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2007;54:16-19.
9. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl.III):iii2-iii15.
10. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-633.
11. Chen YF, Jobanputra 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).
12. 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.
13. 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.
14. 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 randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
15. 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.
16. 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 randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-382.
17. 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.
18. 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.
19. 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 randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
20. Kievit W, Adang EM, Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1229-1234.
21. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Gøborek 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.
22. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32.

23. Redlich K, Schett G, Steiner G. et al. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003;48:3308-3319.
24. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD. et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritism treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for rheumatology biologics register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2009. doi:10.1136/ard.2009.118935.
25. Popović-Grle S, Naglić-Babić Đ. Dijagnostika latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijeppljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije antagonistima faktora tumorske nekroze. *Reumatizam* 2008;55:31-35.
26. Askling J, Baecklund E, Granath F. et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
27. 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.
28. Mariette X, Tubach F, Bagheri H. et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-408.
29. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(suppl.I):i2-i29.
30. 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.
31. Emery P, Keystone E, Tony H-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-1523.
32. Levesque MC. Translational mini-review series on B cell-directed therapies: recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol* 2009;157:198-208.
33. Tuscano JM, Sands J. B cell reductive therapy with rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3:225-232.
34. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
35. 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;54:2793-806.
36. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L. et al. 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;56:1417-1423.
37. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham III CO. et al. Long-term safety of rituximab: 6-year follow-up of the RA clinical trial and re-treatment population. *Arthritis Rheum* 2008;58(suppl.9):s300.
38. Sibilia J, Gottenberg J-E, Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2008;75:526-532.
39. Korhonen R, Moilanen E. Anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;106:13-21.
40. Ledingham J, Deighton C, on behalf of the BSR Standards, Guidelines and Audit working Group (SGWAG). Update on the British Society for rheumatology (BSR) guidelines for prescribing TNF $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-163.
41. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl.II):ii2-ii9.
42. Fautrel B, Constantin A, Morel J. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF-alpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2006;73:433-441.
43. Saag KG, Gee Teng G, Patkar NM. et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784.
44. Luttmann JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis. Strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNF $\alpha$  antagonists. *Drugs* 2008;68:591-606.
45. Alivernini S, Laria A, Gremese E, Zoli A, Ferraccioli G. ACR-70 disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Res&Ther* 2009;11:R163. (doi:10.1186/ar2848).
46. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:578-582.
47. Lipski PE. Are new agents needed to treat RA? *Nat Rev Rheumatology* 2009;5:521-522.
48. Nurmohamed MT. Newer biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis: do the benefits outweigh the risk? *Drugs* 2009;69:2035-2043.

## Prilog

### Načela liječenja RA

1. DMARDs; 2. TNF inhibitor; 3. drugi TNF inhibitor ili tocilizumab ili rituksimab.

### Indikacija za primjenu rituksimaba

Rituksimab je u kombinaciji s metotreksatom (ili monoterapijski kad se DMARDs-i ne mogu primjeniti) indiciran za liječenje bolesnika s aktivnim RA (aktivni RA definiran je kao DAS28\*  $\geq 5,1$  ili DAS28  $\geq 3,2 + 6$  otečenih zglobova [od ukupno 44 na rukama i nogama]) u bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primjenu konvencionalnih differentnih lijekova i najmanje jednog TNF blokatora ili ako postoji kontraindikacija za primjenu TNF blokatora.

Učinak rituksimaba procjenjuje se 16 tjedana nakon prve infuzije sa zahtjevom poboljšanja: ako je liječenje započeto s DAS28  $\geq 5,1$  - pad DAS28 za  $\geq 1,2$  u odnosu na početno stanje ili ukupno postignuće DAS28  $\leq 3,2$ ; ako je liječenje započeto s DAS28  $\geq 3,2 + 6$  otečenih zglobova [od 44] - pad DAS28 za  $\geq 1,2$  u odnosu na početno stanje + 50% manje otečenih zglobova.

Ponovljeno davanje rituksimaba nakon prve 2 infuzije dolazi u obzir najranije nakon 24 tjedna ukoliko je upalna aktivnost DAS28  $\geq 3,2$  ili je nakon već postignutog učinka došlo do egzacerbacije RA s porastom DAS28 za  $\geq 0,6$ .

Ukupni broj ciklusa liječenja rituksimabom je individualan, a određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse.

Zahtjev za odobrenje liječenja rituksimabom traži reumatolog za svaki ciklus (2 infuzije od 1000 mg) posebno, a najranije 6 mjeseci od prethodnog ciklusa i dokumentiranim ishodom (pogoršanjem) kao što je navedeno u točki 2 i 3.

### Indikacije za primjenu tocilizumaba

Tocilizumab je u kombinaciji s metotreksatom (može se primijeniti i monoterapijski) indiciran u aktivnom RA, kao što je definirano u indikaciji za TNF inhibitore i rituksimab, u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na 1 ili više DMARDs-a ili TNF inhibitora, ili u kojih se oni ne mogu primijeniti. Terapijski odgovor se procjenjuje kao kod primjene TNF inhibitora.

Tablica. Prijedlog za primjenu bioloških lijekova  
Table. Proposal for application of biologic drugs

<b>1. Indikacija za primjenu TNF inhibitora</b>  Sigurna dijagnoza RA i aktivna bolest Aktivna bolest: DAS28 $\geq 5,1$ ili DAS28 $\geq 3,2 + 6$ otečenih zglobova (od 44)
<b>2. Prethodna terapija</b>  Najmanje 2 DMARDs-a kroz 6 mjeseci od kojih je jedan obavezno MTX primijenjen najmanje kroz 2 mjeseca 20 mg/tjedno
<b>3. Kontraindikacije i mjere opreza</b>  Trudnice i dojilje; aktivna infekcija; septički artritis unutar 12 mjeseci; NYHA III-IV razred bolesti srca; demijelinizirajuća bolest; maligna bolest u anamnezi; anamneza hepatitisa B, C; SLE i sindromi preklapanja sa SLE; sklonost infekcijama; TBC; HIV
<b>4. Zadani učinak liječenja nakon 12 tjedana primjene</b>  Ako je započeto s DAS28 $\geq 5,1$ : pad DAS28 za $\geq 1,2$ u odnosu na početno stanje ili postignuće DAS28 $\leq 3,2$ Ako je započeto s DAS28 $\geq 3,2 + 6$ otečenih zglobova (od 44): pad DAS28 za $\geq 1,2 + 50\%$ manje otečenih zglobova
<b>5. Prekid terapije</b>  Nuspojave, ozbiljna interkurentna infekcija (privremeni/trajni prekid), trudnoća i izostanak zadanog učinka

**Hrvatsko reumatološko društvo  
Hrvatski liječnički zbor ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb**

## **SMJERNICE HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA LIJEĆENJE OSTEOARTRITISA KUKA I KOLJENA**

### **GUIDELINES OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY FOR THE TREATMENT OF KNEE AND HIP OSTEOARTHRITIS**

**Simeon Grazio ♦ Božidar Ćurković ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Branimir Anić  
Jadranka Morović-Vergles ♦ Tonko Vlak ♦ Zoja Gnjadić ♦ Dušanka Martinović Kaliterna  
Srđan Novak ♦ Tatjana Kehler ♦ Marino Hanih**

#### **Sažetak**

Osteoartritis kuka i koljena pripadaju bolestima s najvećom onesposobljenosću. Ciljevi liječenja za te bolesnike su smanjenje bola, poboljšanje pokretljivosti i ograničavanje funkcionalnog oštećenja. Odgovarajuće liječenje osteoartritisa uključuje nefarmakološke (neintervencijske)

i farmakološke metode, dok manji broj bolesnika zahtijeva kirurško liječenje. Sukladno dosadašnjim znanstvenim dokazima o dostupnim mogućnostima liječenja te na temelju mišljenja stručnjaka predstavljene su smjernice liječenja bolesnika s osteoartritism kuka i koljena u Hrvatskoj.

#### **Ključne riječi**

osteoartritis, liječenje, preporuke, Hrvatska

#### **Summary**

Osteoarthritis of the hip and the knee belongs to one of the most disabling conditions. Treatment goals for these patients include a reduction in pain, an improvement in joint mobility and to limit functional impairment. To properly manage osteoarthritis, both nonpharmacologic

(non-interventional) and pharmacologic modalities may be employed, while minority of patients will require surgery. According to the available evidence for available therapies and experts' opinion here we present guidelines for the treatment of hip and the knee osteoarthritis in Croatia.

#### **Keywords**

osteoarthritis, treatment, recommendation, Croatia

#### **Uvod**

Osteoartritis (OA) je najčešća zglobna bolest, te je glavni uzrok kronične mišićno-koštane boli i fizičke onesposobljenosti u starijoj populaciji (1,2).

Iako nema općeprihvaćene definicije, OA može smatrati skupinom bolesti koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja, koji destabiliziraju sintezu i razgradnju hondrocita i međustanične tvari, te subhondralne kosti. OA može biti potaknut nizom čimbenika, uključujući nasljedne, razvojne, metaboličke i traumatske, a zahvaća sve strukture diartodijarnog zgloba (3,4).

OA se može pojaviti na bilo kojem zglobu, ali češći je u zglobovima prstiju šaka, kuku, koljenu, zglobovima vratne i slabinske kralježnice, te u prvom metatarzofalangealnom zglobu. Shodno lokalizaciji, te i zbog razlika u prirodnom tijeku između zglobova/zglovnih etaža najnepovoljnije posljedice na funkcionalni status ima OA kuka i koljena (5,6).

U medicinskoj literaturi opisano je više od 50 različitih načina liječenja OA. U ime Hrvatskoga reumatološkog društva iznosimo smjernice za liječenje bolesnika s OA-om kuka i koljena. Radi se o hibridnom

prof.dr.sc. Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Klinička bolnica "Sestre Milosrdnice"

Referentni centar za spondiloartropatijske bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Vinogradarska 29 ♦ 10000 Zagreb ♦ Hrvatska

tel.: +385 (0)1 3787248 ♦ fax: +385 (0)1 3787395, +385 1 3769067 ♦ e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

konsenzusu, koji je kombinacija podataka iz literaturе (prema uobičajenoj hijerarhiji dokaza) i mišljenja stručnjaka, s tim da je potonje prisutno prvenstveno kada dokazi nedostaju, a vodilo se računa i o specifičnostima naših uvjeta u kojima se provodi zdravstvena zaštita tih bolesnika.

Liječenje OA je kompleksno i multimodalno. Možemo ga podijeliti na nefarmakološko neinvazivno, farmakološko i kirurško liječenje. Optimalno liječenje OA obično zahtijeva kombinaciju nefarmakoloških (neinvazivnih) i farmakoloških modaliteta, dok je kirurško liječenje indicirano u relativno malog broja bolesnika.

Prije početka liječenja ključno je napraviti detaljnu evaluaciju bolesnika, kao polazišnu točku za ocjenu učinkovitosti intervencija. Među simptomima (prema ICF klasifikaciji tjelesne funkcije i strukture) najveći problem za bolesnike s OA-om je bol, a smanjene su i brojne aktivnosti svakodnevnog života (prema ICF klasifikaciji aktivnosti i sudjelovanje), među kojima bolesnici najčešće spominju socijalne aktivnosti, avokacijske aktivnosti, bliske odnose, mobilnost u zajednici, zaposlenje i teške kućanske poslove (7). Opseg pokreta je poznat i validiran i reproducibilan način mjerjenja funkcije zglobova, a ograničenje opsega pokreta sudjeluje u oko 25% onesposobljenosti bolesnika s OA kuka i koljena (8). Stoga, najvažniji ciljevi liječenja bolesnika s OA-om kuka i/ili koljena obuhvaćaju smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti, odnosno u konačnici restituciju (ili poboljšanje) funkcionalne sposobnosti (9). Drugi čimbenici, kao što su na primjer oni psihosocijalni i osobni (depresija, tjeskoba, zadovoljstvo životom i dr.), također, imaju utjecaj na ishod liječenja, pa je preporuč-

ljivo uzeti ih u obzir (primarno ocijeniti mogućnosti bolesnika da se nosi sa stresom koji donosi bolest), ali to nadilazi okvire ovih smjernica. Načelno, liječenje treba prilagoditi svakom bolesniku ponaosobno (dob, opće stanje bolesnika, tjelesna aktivnost, očekivanja i dr.), kao i pojedinom zglobu (stupanj oštećenja, lokalizacija, faza bolesti i dr.).

U ocjeni učinka liječenja u OA-u koriste se bolest-specifični instrumenti i generički instrumenti, s tim da potonji obično više uključuju aspekte participacije i aktivnosti.

Postoji nekoliko bolest-specifičnih instrumenata za OA zglobova nogu, a najčešće se primjenjuju WOMAC (Western Ontario and McMasters Universities) s 24 pitanja u 3 područja (10) i Lequesneov algofunkcijski upitnik s 11 pitanja iz 3 područja (11). Za WOMAC je utvrđeno da je najmanje primjetno poboljšanje od strane bolesnika glede boli 9,7 mm, glede fizičke funkcije 9,3 mm, a glede zakočenosti 10,0 mm (na 100 milimetarskoj VAS ljestvici) (12). Minimalno klinički značajno poboljšanje (MCII) za 4-tjedno razdoblje praćenja bolesnika s OA kuka i koljena za funkciju (17 pitanja WOMAC upitnika na Likertovoj ljestvici) iznosi -7,9 (95%CI -8,8 do -5,0) za kuk i -9,1 (95%CI -10,5 do -7,5) za koljeno, dok su za bol i bolesnikovu globalnu procjenu (na 100 mm VAS ljestvica) te vrijednosti za kuk -15,3 (95%CI -17,8 do -12,5) i -15,2 (95%CI -16,9 do -13,4), a za koljeno -19,9 (95%CI -21,6 do -17,9) i -18,3 (95%CI -19,8 do -16,7) (13). Na 11-stupanjskoj numeričkoj ljestvici WOMAC-a najmanji klinički značajan rehabilitacijski učinak (najmanja razlika u rezultatu koji bolesnik osjeća kao dobrobitan) je od 0,80-1,01 (14).

### **Nefarmakološko neinvazivno liječenje**

Nefarmakološko neinvazivno liječenje uključuje edukaciju, savjete i samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine, ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije (15).

#### **Edukacija, savjeti i samopomoć**

Svi bolesnici s OA kuka i koljena trebaju dobiti informacije i biti im ponuđena edukacija o ciljevima liječenja i važnosti promjena štetnih životnih navika, redovitom provođenju terapijskog vježbanja i drugih oblika tjelesnih aktivnosti, usklađenju aktivnosti svakodnevnog života sa svojim zdravstvenim stanjem (na primjer izbjegavanje težih i nepravilnih statičkih i dinamičkih opterećenja, prilagodba radnog mjesta, odgovarajući odmor), kao i o potrebi smanjenja tjelesne težine (u onih s prekomjernom težinom) i ostalih mjera s ciljem određenja oštećenih zglobova (16,17).

Sveukupno samopomoć i samoliječenje pokazuju mali, ali statistički značajan učinak na bol i funkciju u bolesnika s OA-om (ES, od engl. effect size, 0,06; 95%CI 0,02 do 0,10) (18).

Iako je pokušano identificirati koje su najkorisnije sastavnice takvih intervencija meta-regresijskom analizom se to nije moglo odrediti (17,19). Općenito, preporuča se da početno usmjeravanje bude prvenstveno prema samopomoći i liječenju koja može provesti sam bolesnik, a da se izbjegavaju pasivne metode koje provode zdravstveni djelatnici (npr. fizioterapeuti). Prema rezultatima randomiziranih kontroliranih studija o terapijskom vježbanju vrlo je važno ohrabrivati suradljivost bolesnika u sklopu nefarmakološkoga liječenja, koja je u praksi mala (20-24).

Uz poznate metode osobnog kontakta, tiskanih materijala, elektroničkih medija, edukacije bračnog partnera, drugih članova obitelji i osoba koje organiziraju i nadziru posao bolesnika, kao i grupa za edukaciju i potporu (u nas, na primjer Hrvatska liga protiv reumatizma), zbog jednostavnosti i učinkovitosti najviše je pozornosti dobilo redovito kontaktiranje bolesnika putem telefona, za koje je pokazano da značajno može poboljšati kliničko stanje bolesnika s OA koljena (ES za bol 0,12; 95%CI 0,00 do 0,24) (20,25,26).

## **Terapijske vježbe**

U bolesnika s OA kuka i koljena terapijske vježbe predstavljaju glavnu nefarmakološku mjeru kojom se poboljšava funkcija i smanjuje bol (27,28,29). Važno je, barem u početku, da edukacija i supervizija vježbi bude provedena od strane fizioterapeuta. U studijama su se pokazale korisnima aerobne vježbe (na primjer hodanje, vožnja bicikla, plivanje) i analitičke vježbe (poglavitno vježbe snaženja mišića). Tako, prema rezultatima sistematskog pregleda i meta-analize bol u koljenu smanjuju i aerobne vježbe (ES 0,52; 95%CI 0,34 do 0,70) i vježbe snaženja (ES 0,32; 95%CI 0,23 do 0,42), a imaju povećan učinak na onesposobljenost (ES primjenom aerobnih vježbi 0,46; 95%CI 0,25 do 0,67, a ES primjenom vježbi snaženja 0,32; 95%CI 0,23 do 0,41) (30). Prema rezultatima sistematskog pregleda vježbe snaženja smanjuju bol i u kuku (ES 0,38; 95%CI 0,08 do 0,68) (31). U bolesnika sa simptomatskim OA kuka dobar učinak glede smanjenja boli i zakočenosti su pokazale terapijske vježbe u vodi (ES 0,25; 95%CI 0,02 do 0,47), što je potvrđeno za kuk i koljeno u recentnom sistematskom pregledu u okviru Cochrane grupe (32-34). Veličina pozitivnog učinka hidrokineziterapije na fizičku kvalitetu života može biti ovisna o indeksu tjelesne mase (BMI) (35). U našim prilikama prednost može biti primjena balneoloških i drugih ljekovitih prirodnih činitelja, iako su za potvrdu takvog povoljnog učinka potrebna daljnja kvalitetna istraživanja.

Čini se da vježbe propriocepcije imaju isti učinak kao i vježbe snaženja (36,37). Iako se mora procijeniti individualno, smatra se da je bol koja traje više od 2 sati nakon vježbe pokazatelj da je vježbanje bilo pretjerno u intenzitetu, načinu provođenja i/ili trajanju. Ostaje pitanje koje mišiće, odnosno grupe mišića treba specifično snažiti u kojim situacijama, a nedostatak preporuka odražava nepostojanje kvalitetnih studija.

## **Smanjenje prekomjerne tjelesne težine**

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom trebali bi se educirati o važnosti i najboljim metodama smanjenja težine i održavanja težine na nižoj razini (31,38,39,40). Meta-regresijska analiza je pokazala značajno poboljšanje u onesposobljenosti bolesnika s OA koljena uz smanjenje tjelesne težine za više od 5% (stoga više od 0,24% tjedno) (39). U novijem sistematskom pregledu u kojem su analizirane samo studije koje su za cilj imale smanjenje tjelesne težine pokazan je mali, ali konzistentan pozitivan učinak na bol (udruženi ES 0,20, 95%CI 0,0-0,39) i na fizičku funkciju (udruženi ES 0,23, 95%CI 0,04-0,42) uz prosječno smanjenje tjelesne težine od 6,1 kg (40). Kako je za određenu snagu koljena niži indeks tjelesne mase (BMI) povezan s boljim dinamičkim balansom, to dodatno ukazuje na važnost optimiziranja BMI-a kao modificirajućeg čimbenika u suodnosu snage i balansa, odnosno poboljšanja funkcije (41). Podaci po-

kazuju da je pozitivan učinak smanjenja tjelesne težine izraženiji ako se kombinira s terapijskim vježbama, pa to u kliničkoj praksi treba implementirati (38).

## **Ortoze**

Pomagala za podupiranje mogu značajno odtereti pritisak na zglobove i smanjiti bol u bolesnika s OA kuka i koljena. To je podržano rezultatima kinematičkih studija koljena (42), kao i u biomehaničkoj studiji kuka (43). Štap ili štaku treba držati u suprotnoj ruci od zahvaćenog zgloba, a u bolesnika s obostranom bolešću, osim dvije štakе, u obzir dolazi primjena hodalica.

Bandaža koljena elastičnim poveskama sa ciljem pravilnog pozicioniranja patele te pomoći u frontalnoj femorotibijalnoj stabilizaciji može rezultirati smanjenjem boli i poboljšanjem funkcije (bolje kad je radi stručnjak). U bolesnika s OA koljena i blagim do umjerenim varus ili valgus instabilitetom ortoze za koljena mogu smanjiti bol, poboljšati stabilnosti i sniziti rizik od pada (44,45).

Svakom bolesniku s OA kuka ili koljena treba dati savjet glede odgovarajuće obuće. U bolesnika s OA koljena ulošci u cipelama mogu smanjiti bol i poboljšati hodanje. Primjenom lateralnih klinastih plantarnih ulošaka postiže se poboljšanje simptoma u nekih bolesnika s OA medijalnog tibiofemoralnog zgloba, što se objašnjava teorijom adukcijskog momenta i teorijom kinematičkog lanca (44,46-51). Neki radovi ukazuju da bi se dodatna dobrobit mogla ostvariti kombinacija uložaka i subtalarnih traka („strapping“), jer se time održava valgus korekcija tibiofemoralnog zgloba (52).

Pomagala za samopomoć kod kuće, u autu i drugim aktivnostima svakodnevnoga života mogu olakšati funkcioniranje bolesnika s OA kuka i koljena.

## **Metode pasivne fizikalne terapije**

Metode pasivne fizikalne terapije su najvjrijednije kao priprema zglobova za terapijske vježbe, te u fazi pogoršanja bolesti (15).

Neki termički modaliteti fizikalne terapije su se pokazali učinkovitim u smanjenju simptoma OA kuka i koljena (53-55). U evolutivnom stadiju OA obično se primjenjuje krioterapija (npr. kriomasaža 3-4x dnevno), a u kroničnoj fazi bolesti površinska ili duboka termoterapija.

Transkutana električna živčana stimulacija (TENS) pomaže u kratkotrajnoj kontroli boli u bolesnika s OA kuka i koljena, a učinak može trajati 2 do 4 tjedna (56-58). Glavna prednost TENS-a je mogućnost korištenja u bilo kojoj fazi bolesti, te vrlo malo kontraindikacija. U našoj sredini često se koriste i drugi oblici fizikalne terapije, ali, na žalost, vrlo je malo visoko-kvalitetnih kliničkih studija o njihovim učincima na mišićnokostečanu bol, odnosno OA. Terapijski ultrazvuk, kao i masaža, također, mogu biti učinkoviti u liječenju OA koljena (59,60). Nekoliko radova je pokazalo da u bolesnika s OA koljena akupunktura smanjuje bol, zakočenost i poboljšava funkciju

ju (61,62), dok pozitivan učinak lasera može biti održan čak do 8 tjedana nakon prekida terapije (58).

Mora se imati na umu da su učinci fizikalnih agensa relativno malih veličina, a za pojedine, iako ih često koristimo u praksi, nema niti čvrstih dokaza u kliničkim istraživanjima. Tako, kod primjene hladnoće/topline na koljeno veličina analgetskog učinka iznosi 0,69 (95% CI -0,07 do 1,45), snaga kvadricepsa 1,03 (95%CI 0,44 do 1,62), a fleksija 1,13 (95%CI 0,54 do 1,73) (53). U odnosu na placebo smanjenje boli (mjereno na VAS) za TENS (uključivo interferentne struje) iznosi 18,8 mm (95% CI 9,6 do 28,1) (n=414), za elektro-akupunkturu 21,9 mm (95% CI 17,3 do 26,5) (n=73), a za laser niske energije 17,7 mm (95% CI 8,1 do 27,3) (n=343), dok su analizom podgrupa s prepostavljenom optimalnom dozom vrijednosti nešto bolje i iznose: za TENS 22,2 mm (95% CI 18,1 do 26,3), a za elektro-akupunkturu 24,2 mm (95% CI 17,3 do 31,3) (58). Zadnja meta-analiza

„slijepih“ studija za akupunkturu je u odnosu na lažnu („sham“) akupunkturu pokazala učinkovitost u smislu smanjenja bolova (ES 0,35; 95%CI 0,15 do 0,55), poboljšanja funkcije (ES 0,35; 95%CI 0,14 do 0,56) i smanjenje zakočenosti koljena (ES 0,41; 95%CI 0,13 do 0,69), uz primjetnu značajnu redukciju 6 mjeseci nakon terapije (ES za bol 0,13; 95%CI 0,01 do 0,24) (63).

Unatoč pozitivnom trendu veličine učinka za terapijski ultrazvuk, elektromagnetoterapiju i za masažu, za sada, nisu pokazale statističku značajnost: 0,06 (95% CI -0,39 do 0,52) (kuk i koljeno), 0,16 (95%CI -0,08 do 0,39), odnosno 0,10 (95%CI -0,23 do 0,43) (koljeno) (59,64,60).

Stoga, uz neke izuzetke, iskustvo propisivača, teorijska osnova, uz oprezno monitoriranje odgovora svakog pojedinog bolesnika, za sada se čini glavnim racionalnim pristupom u korištenju većine pasivnih metoda fizičko-terapijskog liječenja bolesnika s OA kuka i koljena.

## Farmakološko liječenje

Za farmakološko liječenje, općenito, ima više dokaza o učinkovitosti u odnosu na nefarmakološke mjere. Glavni učinak lijekova koji se primjenjuju u liječenju OA je analgezija, a glavni nedostatak sistemske primjene lijekova je da ono nije specifično s obzirom na lokalizaciju OA.

### Paracetamol

Paracetamol može biti djelotvoran kao početni oralni analgetik u liječenju blage do umjerene boli u bolesnika s OA kuka ili koljena (65,66). Najnoviji pregled u sklopu Cochrane grupe pokazao je njegov vrlo mali analgetski učinak (ES 0,13; 95%CI 0,04 do 0,22), a bez značajnog utjecaja na zakočenost (ES 0,16; 95%CI -0,05 do 0,37) i na fizičku funkciju (ES 0,09; 95%CI -0,03 do 0,22) (67). Osim toga, zadnjih je godina učinkovitost i sigurnost dugotrajne primjene paracetamola dovedena u pitanje (68,69). Postoje podaci o gastrointestinalnoj i renalnoj toksičnosti, te pogoršanju arterijske hipertenzije s njegovom dugotrajnom primjenom (67,70-73). Stoga, shodno navedenim novim spoznajama, kao i zbog uske terapijske širine za hepatotoksičnost, iako relativno netoksičan, paracetamol se treba uzimati s oprezom kod dugotrajne primjene, s njim se ne smije konzumirati alkohol, te nikako ne prelaziti dozu od 4 g/dan. Paracetamol je dostupan u ručnoj prodaji.

### Nesteroidni antireumatici (NSAR)

U bolesnika sa simptomatskim OA kuka i koljena NSAR su se pokazali učinkovitim i u praksi su prva linija liječenja tih bolesnika (74,75). Analgetski učinak im je veći nego onaj paracetamola (ES 0,29; 95%CI 0,22 do 0,35), što je potvrđeno i sistematskim pregledom njihove usporedbe (ES za superiornost NSAR 0,20; 95%CI 0,10 do 0,30) (75). U tom je pregledu utvrđen viši klinički odgovor za NSAR (RR 1,24; 95%CI 0,10

do 1,41), kao i broj bolesnika koji su preferirali NSAR (RR 2,46; 95%CI 1,50 do 4,12) u odnosu na paracetamol (75). Povišenjem doze iznad one maksimalne ne postiže se dodatni učinak (tzv. efekt stropa), dok se značajno povisuje rizik za nuspojave.

Najvažnije nuspojave NSAR su one gastrointestinale, a općenito manje su izražene u COX-2 selektivnih inhibitora (77-79). Ozbiljne nuspojave kao što su ulkusi, perforacije i krvarenje mogu završiti letalno, a rizik se povisuje s dobi, visokom dozom lijeka, istovremenom primjenom drugih NSAR (ali i nekih drugih lijekova), anamnezom ulkusne bolesti, te vjerojatno s trajanjem terapije (78). Na primjer, u velikoj populacijski-temeljenoj kohortnoj studiji starijih bolesnika ozbiljne gastrointestinalne nuspojave su bile češće nego kod primjene paracetamola (HR 1,63; 95%CI 1,44 do 1,85 prema HR 1,20; 95%CI 1,03 do 1,40) (70). Međutim, rizik je bio najviši kod kombinirane primjene NSAR i visokih doza paracetamola (HR 2,55; 95%CI 1,98-3,28), što navodi na opreznu primjenu ove, u praksi česte kombinacije, koja se uobičajeno smatra relativno sigurnom (70).

Uz ostale nuspojave NSAR, jedna koja je došla u središte pozornosti zadnjih godina je povišeni rizik za kardiovaskularne incidente, što je izraženije u COX-2 selektivnih inhibitora, a napose kod njihove dugotrajne primjene (78,79).

Stoga, NSAR bi se trebali primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi, što je moguće kraće. U bolesnika koji imaju povišeni gastrointestinalni rizik preporuča se primijeniti COX-2 selektivne inhibitory ili neselektivne NSAR zajedno s gastroprotективima (najčešće inhibitorima protonskih crpki) (80,81). O važnosti gastroprotekcije govori i podatak iz populacijski-temeljene kohortne studije u kojoj je za osobe starije od 75 godina sto-

pa prijema u bolnicu zbog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta bila 30% niža u bolesnika koji su istovremeno uzimali inhibitor protonske crpke u odnosu na COX-2 selektivni NSAR (70). COX-2 selektivni NSAR su kontraindicirani u bolesnika s ishemičnom bolesti srca ili moždanim udarom, a svi NSAR bi se trebali propisivati s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika (82). Neki NSAR u nižim pojedinačnim dozama su dostupni u ručnoj prodaji.

### Opioidi

Primjena opioida indicirana je u bolesnika s OA kuka i koljena, koji imaju umjerenu do jaku bol, a koji su refraktorni na drugu analgetsku terapiju ili su drugi lijekovi kontraindicirani (83). Prema rezultatima meta-analize 18 s placeboom kontroliranim randomiziranim studija njihov učinak na bol u OA se može ocijeniti kao umjeren do jaki (ES 0,78, 95%CI 0,59-0,98), a za funkciju blagi do umjereni (ES 0,31, 95%CI 0,24-0,39) (83). Mora se voditi računa o nuspojavama koje su relativno česte, iako većinom nisu toliko izražene da zahtijevaju prekid terapije (mučnina, konstipacija, vrtoglavica i dr.). Slabi opioidi se često kombiniraju s čistim analgeticima i/ili NSAR. Jaki opioidi se mogu primijeniti samo u bolesnika s teškim oblicima OA, odnosno jakom i vrlo jakom boli, a glavno ograničenje njihove primjene su česte nuspojave (83). U tih bolesnika potrebno je nastaviti nefarmakološku terapiju i razmotriti mogućnost kirurškog liječenja.

### Topički lijekovi

Topički NSAR i kapsaicin mogu biti učinkoviti kao alternativa oralnim analgeticima/NSAR u bolesnika s OA koljena, a u neuznapredovaloj bolesti mogu biti prva opcija farmakološkog liječenja (84,85).

Glavne prednosti topičkih lijekova su niska serumskna koncentracija (za NSAR 1-2% koncentracije u odnosu na sistemsku primjenu), zaobilazeњe puta lijeka kroz jetru, manje sistemskih nuspojava te ciljani lokalni učinak, dok je glavni nedostatak otežano točno doziranja lijeka.

Povećano prodiranje lijeka kroz kožu postiže se poboljšanom kemijskom struktrom ili primjenom nosača (engl. vehicle solution containing dimethyl sulfoxide (DMSO)). Analgetski učinak NSAR se može pojačati kombinacijom s tvarima koje hlađe (npr. mentolom) (86). Pojačanje unošenja lijeka u topičkom obliku kroz neoštećenu kožu se postiže uz pomoć galvanske struje (iontoporeza) ili putem ultrazvuka (ultrasonoforeza).

Neka studije su pokazale da bi smanjenje boli primjenom topički primijenjenih NSAR moglo biti ograničeno na dva tjedna primjene, a mora se voditi računa i o relativno visokom placebo učinku (87,88).

Topički kapsaicin (lipofilni alkaloid izdvojen iz feferona), koji reducira količinu supstancije P na perifernim c-nociceptorima, također rezultira analgezijom u

bolesnika s OA koljena, ali uz latenciju nastupa učinka (oko 2 tjedna) (88). Ipak, ima nešto više lokalnih kožnih reakcija nego topički NSAR.

Topički lijekovi nisu na pozitivnoj listi HZZO-a.

### Intraartikularna instilacija glukokortikoida

Intraartikularne injekcije glukokortikoida su se pokazale korisnima u liječenju bolesnika s OA kuka i koljena (89,90). Indicirani su u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znake lokalne upale (evolutivna faza bolesti), a nemaju zadovoljavajući odgovor na sistemsku primjenu analgetika/NSAR. Uobičajena doza po jednom velikom zglobu (kuk, koljeno) je 40 mg metil-prednizolona, a preporuča se prethodno evakuirati izljev (smanjenje pritiska, razrjeđenje lijeka), dok nakon infiltracije zglob treba nekoliko puta pokrenuti, uz mirovanje kroz 24 sata i smanjenje opterećenja kroz oko 1 tjedan. Veličina učinka (ES) glede smanjenja bolova je umjerenja. U jednom sistematskom pregledu, a bez obzira na broj primijenjenih injekcija i vrijeme nakon primjene, iznosila je 0,58 (95%CI 0,34 do 0,82) (91), a u drugom je 1 tjedan nakon pojedinačne injekcije ta veličina bila 0,72 (95%CI 0,42 do 1,01), uz NNT 3 (95%CI 2-5), da bi nakon 4, odnosno 6 tijedana veličina analgetskog učinka pala na 0,28 (95%CI -0,17 do 0,73) i 0,21 (95%CI -0,17 do 0,59) (90). Dakle, za intrartikularno primijenjene glukokortikoide nedostaju dokazi o dugotrajnometu analgetskom učinku, a nema niti statistički značajnih dokaza o njihovom utjecaju na fizičku funkciju (ES 0,20; 95%CI -0,14 do 0,53) i na zakočenost (ES 0,25; 95%CI -0,23 do 0,74) (89). Kontraindikacije za lokalnu primjenu glukokortikoida su infekcija, izražena destrukcija zgloba, izrazita osteoporozna i intraartikularna frakturna, a moguće nuspojave uključuju postinjekcijsko pogoršanje boli, sinovijske reakcije, hemartrozu, unošenje infekcije i oštećenje hrskavice (92). Uz ogralu o ograničenim dokazima glede učestalosti primjene, ipak, većina stručnjaka preporuča oprez od prečestih intraartikularne primjene glukokortikoida (ne više od 3-4 puta godišnje).

### Intraartikularna primjena

#### hijaluronske kiseline i njegovih derivata

Intraartikularne injekcije hijalonata i njihovih derivata (hilana) može biti korisna u bolesnika s OA kuka i koljena (93,94). Predloženi mehanizmi njihovog djelovanja su višestruki, a uključuju obnavljanje viskoelastičnih svojstava, antinocicepciju, stimulacija sinteze hijaluronana iz sinoviocita, hondroprotectivni i protuupalni učinak. Ako se nakon prve i.a. infiltracije pojave nuspojave (obično lokalna oteklina i/ili bol u prvih 24-48 h) postoji povišen rizik za istu nuspojavu u sljedećim infiltracijama. Među brojnim sistematskim pregledima i meta-analizama najveća i najsveobuhvatnija među njima je pokazala da je učinak (ES) različitih preparata hijaluronske kiseline (3-5 injekcija u tjednim intervalima)

u odnosu na placebo nakon 1-4 tjedna za bol bio 0,60 (95%CI 0,37 do 0,83), za fizičku funkciju 0,61 (95%CI 0,35 do 0,87), za smanjenje zakočenosti 0,54 (95% CI -0,17 do 1,26), dok je NNT za bolesnikovu globalnu ocjenu pozitivnog kliničkog odgovora bio 7 (95%CI 3 do 119) (95). Klinički učinak je karakteriziran odgodom, ali i duljim trajanjem smanjenja simptoma u usporedbi s intraartikularnim injekcijama glukokortikoida (90,95). Potonje je potvrđeno i u recentnoj meta-analizi u kojoj su se glukokortikoidi pokazali učinkovitijima u smanjenju boli 2 tjedna nakon primjene (ES 0,39; 95%CI 0,12 do 0,65), ali ne i nakon 4 tjedna (ES 0,01; 95%CI -0,21 do 0,23), da bi nakon 8 tjedana preparati hijaluronske kiseline postali superiorniji (ES 0,22; 95%CI -0,5 do 0,49), što je dostiglo statističku značajnost nakon 12 tjedana (ES 0,35; 95%CI 0,03 do 0,66), a napose nakon 26 tjedana (ES 0,39; 95%CI 0,18 do 0,59) (96). Zbog heterogenosti među studijama ne može se sa sigurnošću odrediti postoji li značajna razlika između preparata s visokom molekularnom težinom u odnosu na one s niskom molekularnom težinom (93,97).

Hijaluronska kiseline i njezini derivati nisu na pozitivnoj listi HZZO-a.

### **Glukozamin, kondroitin, diacerein**

Studije sugeriraju da liječenje glukozamin i/ili kondroitin sulfatom može dovesti do simptomatske dobrobiti u nekih bolesnika s OA koljena (98,99). Glukozamin i kondroitin su dijelovi proteoglikana. Teorijska osnova za njihovu primjenu su normalizacija metabolizma hrskavice, inhibicija njezine degradacije i fibrilacije, protuupalni učinak, te sinteza proteoglikana, što rezultira smanjenjem bolova i drugih simptoma, odnosno poboljšanjem/održanjem funkcije. Uobičajena doza za glukozamin je u kliničkim studijama bila 1500 mg, a za kondroitin 800 mg. U interpretaciji rezultata kliničkih studija veliku prepreku predstavljaju metodološki razlozi kao i heterogenost ishoda, dok se kao uzrok često naglašava i problem vrste pripravaka korištenih u studijama, odnosno razlike rezultata između sponzoriranih i nesponzoriranih studija (100,101). Općenito, u meta-analizama se opaža trend progresivnog smanjenja veličine terapijskog odgovora od ranijih do recentnijih rezultata (18,100). U najnovijem sistematskom pregled u sklopu Cochrane grupe, koji je uključio 25 studija s 4963 bolesnika učinkovitost glukozamina je ograničena na glukozamin sulfat, dok za glukozamin hidroklorid ona nije

nađena, a naglašena je razlika između pripravaka originalnog proizvođača u odnosu na ostale (102). U usporedbi s placebom autori su utvrdili smanjenje od 22% za bol (SMD -0,47; 95% CI -0,72 do -0,23) i 11%-tno poboljšanje funkcije (promjena prema početnoj vrijednosti) primjenom Lequesneovog indeksa (SMD -0,47; 95% CI -0,82 do -0,12), dok, istovremeno nije nađena statistički značajan pozitivan učinak na dimenziju boli, funkcije i zakočenosti u WOMAC upitniku, a razlozi tome nisu jasni. Iako se u nekoliko istraživanja sugerira da glukozamin sulfat i kondroitin sulfat mogu imati struktorno modificirajući učinak u bolesnika sa simptomatskim OA koljena (98,103), to pitanje ostaje otvoreno, a u nekim studijama je pokazan samo u bolesnika s ranim OA-om koljena (stupanj 1-2 radiološke klasifikacije prema Kellgren-Lawrence-u) (104,105,106). Najbolja, za sada dostupna, metoda ocjene njihovog učinka kao potencijalnih lijekova koji modificiraju tijek OA (engl. Disease Modifying OA Drugs - DMOADs) je magnetska rezonancija, iako se u većini istraživanja prvenstveno koristila nativna radiografija s mjeranjem širine zglobnog prostora. Rezultati promjene širine zglobnog prostora novijih radova, također su heterogeni, s brojnim mogućim objašnjenjima (107,108,109,110). Ipak, u recentnom pregledu u okviru Cochrane grupe, ponovno je istaknuta razlika u preparatima sa zaključkom da je u dva istraživanja u kojima su korišteni originalni preparati (proizvođača Rottapharm) pokazano da glukozamin može usporiti radiološku progresiju OA koljena kroz 3 godine (MD 0,32; 95% CI 0,05 do 0,58) (102).

Prema dosadašnjim saznanjima čini se racionalnim stav da glukozaminom i/ili kondroitinom vrijedi pokušati liječiti bolesnika s OA kuka i koljena, a ako očiti odgovor izostane nakon 6 mjeseci primjene, s istima treba prekinuti.

Glukozamin i kondroitin su u nas registrirani kao pomoćna ljekovita sredstva.

Diacerein (diacetilrein) je derivat antrakinona, za kojeg je pokazan in vitro učinak inhibicije IL-1 $\beta$ . Dokazan mu je struktorno-modificirajući učinak u bolesnika sa simptomatskim OA kuka (111,112), kao i blagi analgetski učinak (ES 0,24, 95%CI 0,08-0,39), a česta mu je nuspojava dijareja (u 37% bolesnika) (113-116). U cilju bolje resorpcije diacerein treba uzimati s hranom, a maksimalni učinak na simptome se može očekivati nakon 6 tjedana. Diacerein nije registriran u Hrvatskoj.

### **Kirurško liječenje**

#### **Aloartroplastika**

Bolesnici sa simptomatskim OA kuka i koljena koji im značajno narušava kvalitetu života i ograničava ih u aktivnostima svakodnevnog života, a u kojih nije postignuto odgovarajuće smanjenje boli i poboljšanje funkcije kombinacijom nefarmakoloških i farmakološ-

kih mjera kandidati su za implantaciju umjetnih zglobova (116). Aloartroplastika je učinkovita metoda koja rezultira značajnim smanjenjem simptoma i poboljšanjem glede funkcionalnih ograničenja (117). Glede obnavljanja bolesnikovih funkcija implantacija totalne endoproteze kuka je, općenito, učinkovitija nego implantacija

totalne endoproteze koljena. Preporuka je odlučiti se za takav zahvat prije nego bol postane vrlo jaka i značajno i dugotrajno ograničava funkciranje, jer su postopekarski rezultati bolji. Visoka dob, viši stupanj preoperativne boli, mišićno-koštani komorbiditeti (križobolja) i OA kontralateralnog kuka prediktori su nepovoljnijeg ishoda nakon operacije ugradnje endoproteze kuka (118), a viši stupanj boli, funkcionalna ograničenja, niski rezultat mentalnoga zdravlja i medicinski komorbiditeti su prediktori takvog ishoda nakon ugradnje endoproteze koljena (119). Parcijalna endoproteza koljena je dobra opcija u bolesnika u kojih je OA ograničen samo na jedan dio zglobo (120). Taj zahvat ima manje stope komplikacija, kao što je duboka venska tromboza, kao i revizija endoproteze.

### Osteotomija

Osteotomija i slični kirurški zahvati s ciljem očuvanja zglobo dolaze u obzir u mlađih bolesnika sa simptomatskim OA kuka, osobito u slučajevima displazije (121). Za mlade i fizičke aktivne bolesnike s izraženim simptomima OA koljena u jednom dijelu tibiofemoral-

nog zgloba, visoka tibijalna osteotomija može biti alternativna intervencija koja odgađa potrebu za zamjenom zglobo (oko 10 godina) (122,123).

### Lavaža i debridement zglobo

Uloga lavaže zglobo i artroskopskog debridemanta u OA koljena je kontroverzna (122-132). Iako su neke studije pokazale kratkoročno smanjenje simptoma, druge sugeriraju da je poboljšanje prvenstveno posljedica placebo učinka (133-135). Recentni pregled u sklopu Cochrane grupe pokazao je da artroskopski debridement nema učinak u neselektivnih bolesnika s OA koljena (136).

### Artrodeza

U bolesnika s OA koljena fuzija zglobo dolazi u obzir kao procedura spasa u slučajevima kada ne dolazi u obzir ili je neuspjela aloartroplastika (137). Bolesnici obično mogu očekivati skraćenje noge (2,5-6,4 cm), a relativno je visok i postotak komplikacija (oštećenje peronealnog živca, tromboflebitis, migracija metalnoga čavla) (137). Kontraindikacije za artrodezu kuka uključuju artrodezu kontralateralnog kuka ili koljena i značajni OA ipsilateralnog kuka ili gležnja (138).

### Zaključak

Zaključno, opći pristup liječenju osteoartritisa kuka/koljena možemo sažeti tako da u svih bolesnika treba primijeniti osnovne nefarmakološke neinvazivne mjere (edukacija, savjeti i samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine) a u nekim ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije. Većina bolesnika zahtijeva farmakološku analgeziju pri čemu su u praksi češće koriste NSAR u odnosu na jednostavne analgetike i opioide. Kao isključiva terapija ili u kombinaciji sa sistemskim lijekovima mogu biti korisni topički pravci analgetika/NSAR, dok su u evolutivnoj fazi bolesti učinkoviti lokalno primijenjeni glukokortikoidi. Neki bolesnici će imati koristi od intraartikularne primjene hijaluronske kiseline odnosno njezinih derivata, dok se u bolesnika s blažim oblikom bolesti može kroz

ograničeno razdoblje pokušati primijeniti glukozamin/kondroitin sulfat. Kirurški zahvati, a prvenstveno aloartroplastika su zadnja opcija koja zadovoljavajuće restituira funkciju, dok u cilju njezine odgode u obzir dolazi osteotomija i slični zahvati.

OA je dominantno bolest starijih ljudi i često kognitivna s drugim bolestima i stanjima povezanim s uznapredovalom dobi, a nerijetko i s debljinom, kao što su kardiovaskularne bolesti ili šećerna bolest, česti su senzorni (npr. slabiji vid) i psihosocijalni problemi (npr. tjeskoba, depresija ili socijalna izolacija). Stoga, zasigurno prognoza OA ovisi i o tim komorbiditetima (139).

Rana dijagnoza OA kuka i koljena, edukacija i redovito provođenje terapijskih vježbi može prevenirati ili barem odgoditi onesposobljenost.

### Literatura

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60(2):91-7.
2. Grazio S. Osteoarthritis - epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. *Reumatizam* 2005;52(2):21-9.
3. Sharma L, Kapoor D. Epidemiology of osteoarthritis. U: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ur. *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: PA Saunders. 2007:3.
4. Vlak T. Patofiziologija osteoartritisa. *Reumatizam* 2005;52(2):30-5.
5. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA. i sur. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Int Med* 2000;133(8):635-46.
6. Doherty M, Mazieres B, Le BM. *EULAR recommendations for the treatment of osteoarthritis of the knee in general practice*. Bristol-Myers Squibb and Laboratoires UPSA. 2003.
7. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL, Guideline Development Group. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:502-3.
8. Steultjens MPM, Dekker J, van Baar ME, Oostendorp RAB, Bijlsma JWJ. Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Rheumatol* 2000;39:955-61.

9. Michael JW, Schluter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztbl Int* 2010;107:152-62.
10. Bellamy N, Buchabab WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
11. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:85-9. Erratum: *Scand J Rheumatol* 1988;17(3):following 241. *Scand J Rheumatol* 1988;73(Suppl):1.
12. Echrich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible improvement with the western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index Questionnaire and global assessment in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2635-41.
13. Tubach F, Ravaud P, Baron G. i sur. Evaluation of clinically relevant changes in patients reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64:29-33.
14. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample size using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2001;45:453-61.
15. Babić-Naglić Đ. Nefarmakološko liječenje osteoartritisa. *Reumatizam* 2005;52:40-6.
16. Warsi A, LaValley MP, Wang PS, Avorn J, Solomon DH. Arthritis selfmanagement education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum* 2003;48:2207-13.
17. Chodosh J, Morton SC, Mojica W. i sur. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143:427-38.
18. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW. i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18(4):476-99.
19. Chodosh J, Morton SC, Suttorp MJ, Shekelle PJ. Self-management education for osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:618.
20. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP. i sur. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness, Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997;277:25-31.
21. Rejeski WJ, Brawley LR, Ettinger W, Morgan T, Thompson C. Compliance to exercise therapy in older participants with knee osteoarthritis: implications for treating disability. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:977-85.
22. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1999;58:15-9.
23. Belza B, Topolski T, Kinne S, Patrick DL, Ramsey SD. Does adherence make a difference? Results from a community-based aquatic exercise program. *Nurse Res* 2002;51:285-91.
24. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home-based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:752-5.
25. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Chambers M, Byrd D, Hanna M. Effects of self-care education on the health status of inner city patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1997;40:1466-74.
26. Keefe FJ, Caldwell DS, Williams DA. i sur. Pain coping skills training in the management of osteoarthritis knee pain. II Follow-up results. *Behav Ther* 1990;21:435-47.
27. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:156-64.
28. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:173-81.
29. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL. i sur. Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. *Phys Ther* 2005;85:1301-17.
30. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005;64:544-8.
31. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:20-7.
32. Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM. Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis. *Health Technol Assess* 2005;9(31):iii-iv.
33. Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K. Comparison between electro-acupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip. *Clin J Pain* 2004;20:179-85.

34. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsoe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005523.
35. Cadmus L, Patrick MB, Maciejewski ML, Topolski T, Belza B, Patrick DL. Community-based aquatic exercise and quality of life in persons with osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc* 2010 Jan;42(1):8-15.
36. Roddy E, Zhang W, Doherty M. i sur. Evidence-based recommandations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee - the MOVE consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:67-73.
37. Lin DH, Lin CH, Lin YF, Jan MH. Efficacy of 2 non-weight-bearing interventions, proprioception training, for patients with knee osteoarthritis: a randomised clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009;39:450-7.
38. Messier SP, Loeser RF, Miller GD. i sur. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501-10.
39. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.
40. Grazio S, Balen D. Debljina:čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. *Liječ Vjesn* 2009; 131:22-6.
41. Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH, Messier SP. Strength, balance, and the modifying effects of obesity and knee pain: results from the Observational Arthritis Study in Seniors (oasis). *J Am Geriatr Soc* 2001;49:8841-91.
42. Chan GNY, Smith AW, Kirkley C, Tsang WWN. Changes in knee moments with contralateral versus ipsilateral cane usage in females with knee osteoarthritis. *Clin Biomech* 2005;20:396-404.
43. Blount WP. Don't throw away the cane. *J Bone Joint Surg Am* 1956;38-A:695-708.
44. Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 2005;25(1):CD004020.
45. Kirkley A, Webster-Bogaert S, Litchfield R. i sur. The effect of bracing on varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:539-48.
46. Ogata K, Yasunaga M, Nomiyama H. The effect of wedged insoles on the thrust of osteoarthritic knees. *Int Orthop* 1997;21:308-12.
47. Sasaki T, Yasuda K. Clinical evaluation of the treatment of osteoarthritic knees using a newly designed wedged insole. *Clin Orthop Relat Res* 1987;221:181-7.
48. Keating EM, Faris PM, Ritter MA, Kane J. Use of lateral heel and sole wedges in the treatment of medial osteoarthritis of the knee. *Orthop Rev* 1993; 22:921-4.
49. Toda Y, Segal N, Kato A, Yamamoto S, Irie M. Effect of a novel insole on the subtalar joint of patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2001;28:2705-10.
50. Maillefert JF, Hudry C, Baron G. i sur. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:738-45.
51. Pham T, Maillefert JF, Hudry C. i sur. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis. A two-year prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:46-55.
52. Toda Y, Tsukimura N. A six-month followup of a randomized trial comparing the efficacy of a lateral-wedge insole with subtalar strapping and an in-shoe lateral-wedge insole in patients with varus deformity osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3129-36.
53. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V. i sur. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004522.
54. Yurtkuran M, Kocagil T. TENS, electroacupuncture and ice massage: comparison of treatment for osteoarthritis of the knee. *Am J Acupunct* 1999;27: 133-40.
55. Clarke RG, Willis LA, Stenner L, Nichols PJR. Evaluation of physiotherapy in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Rehabil* 1974;13:190-7.
56. Osiri M, Welch V, Brosseau L. i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002823.
57. Brosseau L. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation for osteoarthritis of the lower extremities: a meta-analysis. *Phys Ther Rev* 2004;9:213-33.
58. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RAB, Bogen B, Chow R, Llunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:51. doi:10.1186/1471-2474/8/51.
59. Robinson VA, Brosseau I, Peterson J, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003132.
60. Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR. i sur. Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:906-12.
61. Witt C, Selim D, Reinhold T. i sur. Cost-effectiveness of acupuncture in patients with headache, low back pain and osteoarthritis of the hip and the knee. *Focus Alternative Compl Ther* 2005;10(Suppl 1):57-8 (12th Annual Symposium on Complementary Health Care - Abstracts, 19-21 September 2005, Exeter, UK).

62. Foster NE, Thomas E, Barlas P. i sur. Acupuncture as an adjunct to exercise based physiotherapy for osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335(7617):436-40.
63. Manheimer E, Linde K, Lao L, Bouter LM, Berman BM. Metaanalysis: acupuncture for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 2007;146:868-77.
64. McCarthy CJ, Callaghan MJ, Oldham JA. Pulsed electromagnetic energy treatment offers no clinical benefit in reducing the pain of knee osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord* 2006;51.
65. Zhang W, Doherty M, Arden N. i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81.
66. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. i sur. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55 (Review, 82 refs).
67. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. CD004257.
68. Case JP, Baliunas AJ, Black 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.
69. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002;46:3046-54.
70. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-82.
71. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519-24.
72. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204-8.
73. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men (See comment). *Arch Intern Med* 2007;167:394-9.
74. Kopjar B, Ćurković B, Grazio S, Vlak T. Medicina temeljena na dokazima: preporuke za farmakološko liječenje bolesnika s osteoartritidom. *Medicus* 2004;13(1):121-6.
75. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal antiinflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-20.
76. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
77. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-442.
78. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. i sur. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx APPROV trial investigations. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
79. Grazio S., Anić B. Quo vadetis koksibi? *Reumatizam* 2005;52(1):17-27.
80. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329:948-52.
81. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Lelorier J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum* 2007;57:748-55.
82. EMEA/CHMP/410051/2006.
83. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-65.
84. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Evid Based Med* 2005;5(9):667-74.
85. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;34(2):415-32.
86. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009;143:238-45.
87. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2004;5:28.
88. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-22.
89. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for tre-

- atment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2005;(4):ID #CD005328.
90. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2006;(2):ID #CD005328.
  91. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slor dal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebocontrolled trials. *Eur J Pain* 2007;11:125-38.
  92. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ* 1993;307:1329-30.
  93. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:3115-21.
  94. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klushofer K, Mullner M. Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039-43.
  95. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 April 19th;(2):CD005321.
  96. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009;61:1704-11.
  97. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW. i sur. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1410-8.
  98. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP. i sur. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2005;(4):ID #CD002946.
  99. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL. i sur. Glucosamine, chondroitin sulphate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
  100. Vlad SC, La Valley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis. Why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56:2267-77.
  101. Higgins JP, Simon GT, Deeks JJ, Altman RD. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
  102. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Libr* (Oxford) 2009;(4):ID #CD002946.
  103. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster J-Y. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.
  104. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJVM. i sur. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:268-77.
  105. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
  106. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O. i sur. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
  107. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJVM. i sur. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:427-32.
  108. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF. i sur. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183-91.
  109. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3029-35.
  110. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
  111. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-47.
  112. Fidelix TS, Soares BG, Treviani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD005117.
  113. Pavelka K, Trc T, Karpaš K. i sur. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum* 2007;56:4055-64.
  114. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529-36.

115. Dougados M, Nguyen M, Berdah L. i sur. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-47.
116. Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacy and tolerance of diacerhein in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. *Rev Prat* 1998;48(Suppl 5).
117. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster J-Y. Healthrelated quality of life in total hip and total knee arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86:963-74.
118. Nilsdotter AK, Petersson IF, Roos EM, Lohmander LS. Predictors of patient-relevant outcome after total hip replacement for osteoarthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:923-30.
119. Lingard EA, Katz JN, Wright EA, Sledge CB, Kinemax Outcomes Group. Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2179-86.
120. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Radiographic patterns and associations of osteoarthritis of the knee in patients referred to hospital. *Ann Rheum Dis* 1993;52:520-6.
121. Millis MB, Kim YJ. Rationale for osteotomy and related procedures for hip preservation: a review. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405:108-21.
122. Virolainen P, Aro HT. High tibial osteotomy for the treatment of osteoarthritis of the knee: a review of the literature and a meta-analysis of follow-up studies. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004;124:258-61.
123. Brouwer RW, Raaij van TM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Jakma TS, Verhaar JA. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD004019.
124. Rand JA. Arthroscopic management of degenerative meniscus tears in patients with degenerative arthritis. *Arthroscopy* 1985;1:253-8.
125. Baumgaetner MR, Cannon WD Jr, Vittori JM, Schmidt ES, Maurer RC. Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin Orthop Relat Res* 1990;253: 197-202.
126. McLaren AC, Blokker CP, Fowler PJ, Roth JN, Rock MG. Arthroscopic debridement of the knee for osteoarthritis. *Can J Surg* 1991;34:595-8.
127. Ogilvie-Harris DJ, Fitzialos DP. Arthroscopic management of the degenerative knee. *Arthroscopy* 1991;7:161-7.
128. Yang SS, Nisonson B. Arthroscopic surgery of the knee in the geriatric patient. *Clin Orthop Relat Res* 1995;316:50-8.
129. Hubbard MJ. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:217-9.
130. Merchan EC, Galindo E. Arthroscope-guided surgery versus nonoperative treatment for limited degenerative osteoarthritis of the femorotibial joint over 50 years of age: a prospective comparative study. *Arthroscopy* 1993;9:663-7.
131. Ike RW, Arnold WJ, Rothschild EW, Shaw HL. Tidal irrigation versus conservative medical management in patients with osteoarthritis of the knee: a prospective randomized study. Tidal Irrigation Cooperating Group. *J Rheumatol* 1992;19:772-9.
132. Livesley PJ, Doherty M, Needoff M, Moulton A. Arthroscopic lavage of osteoarthritic knees. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:922-6.
133. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ i sur. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8.
134. Chambers K, Schulzer M, Sobelov B. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy* 2002;18:683-7.
135. Siparsky P, Ryzewicz M, Peterson B, Bartz R. Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: are there any evidence-based indications? *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:107-12.
136. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005118.
137. Conway JD, Mont MA, Bezwada HP. Arthrodesis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86: 835-48.
138. Damron TA, McBeath AA. Arthrodesis following failed total knee arthroplasty: comprehensive review and meta-analysis of recent literature. *Orthopedics* 1995;18:361-8.
139. Reeuwijk KG, de Rooij M, van Dijk GM, Veenhof C, Steultjens MP, Dekker J. Osteoarthritis of the hip or knee: which coexisting disorders are disabling? *Clin Rheumatol* 2010 Feb 23 [Epub ahead of publication]

<sup>1</sup>Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Opća bolnica Dubrovnik ♦ Roka Mišetića bb ♦ 20000 Dubrovnik

<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## BENIGNI HIPERMOBILNI SINDROM - PRIKAZ BOLESNICE: NEPREPOZNATO ILI NEDIJAGNOSTICIRANO STANJE?

### BENIGN JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME - A CASE REPORT: UNRECOGNIZED OR UNDIAGNOSED CONDITION?

Margareta Pitlović Bačić<sup>1</sup> ♦ Porin Perić<sup>2</sup>

Božidar Ćurković<sup>2</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>2</sup> ♦ Pero Kolić<sup>1</sup>

#### Sažetak

Hipermobilnost je stanje povećane pokretljivosti zglobova, a rezultat je laksiteta ligamenata i zglobne čahure. Hipermobilni sindrom je hipermobilnost udružena sa simptomima - artralgijama, mialgijama, sindromom kroničnog umora, anksioznošću i fibromijalgijom. Naziva se i sindrom benigne hipermobilnosti zglobova. Kliničke pojavnosti hipermobilnog sindroma obuhvaćaju gotovo sve organske sisteme, a odražavaju sveprisutnost vezivnog tkiva u organizmu. Za dijagnosticiranje

hipermobilnosti služi nam Beightonov score, a za hipermobilni sindrom Brightonski dijagnostički kriteriji. Svrha prikaza ove bolesnice bila je naglasiti važnost prepoznavanja hipermobilnog sindroma jer takve osobe predstavljaju značajan postotak bolesnika koji traže pomoći liječnika različitim specijalnostima i upravo zbog raznolikosti kliničke slike vrlo dugo ostaju neprepoznati (nediagnosticirani). Hipermobilnost se lako prepozna ako je tražite, ali se i lako previdi ako na nju ne mislite.

#### Ključne riječi

hipermobilni sindrom, prikaz bolesnika, hipermobilnost

#### Summary

Hypermobility denotes an increased range of joint movements and is the result of ligamentous and joint capsule laxity. Benign joint hypermobility syndrome is hypermobility associated with symptoms - arthralgia, myalgia, fatigue, anxiety and fibromyalgia. Clinical manifestations of benign joint hypermobility syndrome include almost all organic systems, and reflect the ubiquity of connective tissue in the body. Beighton score help us to diagnoses hypermobility. Hypermobility

syndrome is diagnosed using the 1998 "Brighton criteria". The purpose of this case report was to emphasize the importance of recognition hypermobility syndrome because such individuals represent a significant percentage patients who seek help of different specialist and because of the diversity of the clinical presentation very long stay unrecognized (undiagnosed). Hypermobility can be easily detected if you are looking for, but is easily overlooked if you do not think about it.

#### Keywords

hypermobility syndrome, case report, hypermobility

#### Uvod

Hipermobilnost (iperlaksitet, laxitans articulorum) je stanje povećane pokretljivosti zglobova, a rezultat je laksiteta ligamenata i zglobne čahure. Nasljeđuje

se autosomno dominantno s varijabilnom penetrantnošću (1). Hipermobilnost je česta u djece, tri puta je češća u žena i učestalija je u ljudi žute i crne rase (1). Epidemi-

dr. Margareta Pitlović Bačić  
Josipa Kosora 20 ♦ 20000 Dubrovnik  
tel.: +385 (0)20 333306, +385 (0)95 9106479 ♦ e-mail: mpitlovic01@net.hr

ologija hipermobilnosti nije dovoljno istražena, ali neka istraživanja u Velikoj Britaniji i Čileu pokazuju da više od 40% bolesnika koji rutinski dolaze u bolnicu imaju hipermobilni fenotip (2).

Hipermobilni sindrom predstavlja hipermobilnost udruženu sa simptomima - artralgijama, mialgijama, sindromom kroničnog umora, anksioznošću i fibromijalgijom. Naziva se i sindrom benigne hipermobilnosti zglobova, a većina autora se slaže kako se zapravo radi o Ehlers-Danlosovom sindromu tipa III (hipermobilni tip) (3).

### Prikaz bolesnika

Defektologinja iz Zagreba u dobi od 48 godina, udana, majka dvoje djece prvi se puta javlja na pregled u reumatološku ambulantu Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb. Bolesnica je unatrag godinu dana u tri navrata imala akutnu križobolju bez iradiranja boli u donje ekstremitete. Provodila je fizikalnu terapiju, ali je nakon terapije došlo do pogoršanja bolova u križima i pojave bolova u vratnoj i torakalnoj kralježnici. Pri pregledu se tuži na bolove duž cijele kralježnice uz vrtoglavice, mučninu, utrnulost lica i jezika. Nije imala glavobolje niti dvoslike.

U obitelji su tri ujaka bili gimnastičari, tetka prvakinja u plivanju, sin je vrlo fleksibilan, a kći je do druge godine imala česta uganuća gležnja.

Godine 1989. imala je kontuziju glave i trzajnu ozljedu vratne kralježnice, liječena je u Klinici za traumatologiju i kasnije po neurologu. Od tada ima migrenozne glavobolje. U svibnju 2009. godine javila se u hitnu neurološku ambulantu KBC Zagreb zbog napetosti, pritiska u glavi i vrtoglavice s nagonom na povraćanje te osjećaja utrnulosti perioralno. Neurološki status i MSCT mozga bili su uredni. RTG vratne kralježnice učinjen u OB Karlovac

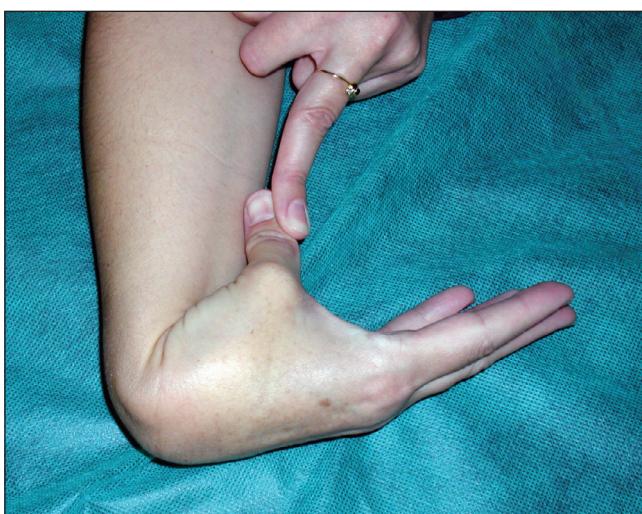
Hipermobilnost nastaje kao rezultat slabih i rastezljivih ligamenta što je uzrokovano defektom u sintezi proteina vezivnog tkiva (često je poremećena funkcija enzima lizil-oksidaze koja katalizira stvaranje poprečnih kovalentnih veza između fibrila kolagena), ali može biti i hormonski uvjetovana premda mehanizam nije u potpunosti razjašnjen: poznato je da žene s hipermobilnim sindromom imaju intenzivnije tegobe u drugoj fazi menstruacijskog ciklusa i u trudnoći (1). Kao uzrok hipermobilnosti navodi se i snižen tonus mišića kao i poremećena propriocepcija.

8.6.2009. pokazuje alordozu te incipijentnu unkartrozu. Funkcionalne snimke prikazuju urednu funkciju prikazanih dinamičkih segmenata. Color doppler karotidnog stabla i TCD vertebrobazilarnog sliva učinjen u OB Karlovac 9.6.2009. prikazuje urednu hemodinamiku karotidnog sliva kao i cirkulaciju Willisovog kruga, a cirkulacija vertebrobazilarnog sliva pokazuje granično sniženu srednju brzinu strujanja krvi u lijevoj vertebralnoj arteriji, a uredne u ostalim krvnim žilama. 12.6.2009. učinjena je elektromioneurografija (EMNG) ruku i nogu koja ukazuje na blagu neuralnu leziju u mišićima obje potkoljenice, suspektnu neuralnu leziju u malim mišićima obje šake. Nalaz upućuje na moguću blagu radikularnu leziju L5(S1) obostrano i suspektnu radikularnu leziju C8 (Th1) obostrano. 9.9.2009. učinjena je i magnetska rezonancija vratne kralježnice i mozga koje su bile urednog nalaza. Na magnetskoj rezonanciji torakalne i lumbalne kralježnice učinjenoj 22.9.2009. vidi se multietažna diskopatija, najizraženije u razini Th8-9 i L3-4. Bolesnica donosi i elektroencefalogram od 24.9.2009. koji je graničan i nespecifičan.

Bolesnica navodi kako je zbog bolova i vrtoglavica sniženog raspoloženja (anksiozna). Navodi kako

Slika 1. Opozicija palca na volarnu stranu zapešća iste ruke

Figure 1. Opposition of thumb to the volar aspect of the ipsilateral forearm



Slika 2. Pasivna dorzifleksija petog metakarpofalangealnog zgloba više od 90°

Figure 2. Passive dorsiflexion of the fifth metacarpophalangeal joint to >90°



često ima nizak tlak, nesvjestice i palpitacije te da ima varikozite vena nogu i hemeroide.

Funkcije uredne, učestalije mokrenje i pritisak suprapubično. Menstruacijski ciklus je uredan. Bolesnica je rodila dvoje djece, u drugoj trudnoći rađena je serklaža, porodi su bili uredni. Od lijekova bolesnica uzima nesteroidne antireumatike po potrebi.

Iz općeg statusa izdvajamo sistolički šum 2/6 nad cijelim prekordijem, RR 120/80, puls 76/min. Prisutni su varikoziteti vena potkoljenica, ostali internistički status bio je uredan.

Pri kliničkom pregledu lokomotornog sustava naizimo uredan hod, na prstima i petama također. Čučanj izvodi u cijelosti. Reducirane su fiziološke krivine kralježnice uz naglašen cervikotorakalni prijelaz i kifotično držanje. Paravertebralna muskulatura napeta je lumbalno. Kretnje u lumbalnoj kralježnici blaže su reducirane i terminalno bolne. Lasegueov znak obostrano je negativan, patelarni refleks i refleks Ahilove tetive simetrični, bez ispada senzibiliteta. Pri pregledu se uočava izrazita hipermobilnost zglobova. Bolesnica ima laktove u valgus položaju uz moguću ekstenziju laktova više od 15°, oba palca mogu dodirnuti zapešće, mali prsti na rukama mogu se pasivno ekstendirati preko 90°, trenutno zbog bolova

### Raspredjavanje

Kliničke pojavnosti hipermobilnog sindroma obuhvaćaju gotovo sve organske sustave, a odražavaju sveprisutnost vezivnog tkiva u organizmu. U lokomotornom sustavu to su bol nakon teškog fizičkog rada ili vježbe jer mišići moraju kompenzirati slabije ligamente, česta uganuća, tendinitisi ili burzitisi; subluksacije ili dislokacije zglobova, scapule alate, sklonost trzajnoj ozljedi vrata, prirođena ljevkasta/kokošja prsa, bolna leđa, prolaps intervertebralnog diska, spondilolistiza, strukturalne skolioze, lordotična loša držanja (smanjen promontorij), zglobovi koji pucketaju pri pokretu, coxa vara/valga, cubitus valgus (recurvatum), koljenska bol, recurvatum koljena, nestabilnost koljena, malpozicija patele, subluksacija patele, spuštena stopala i rani početak i teži oblici osteoartritisa.

Prikazana bolesnica imala je sljedeće od navedenoga: bol nakon fizičkog rada i vježbanja, laksitet zglobova, imala je trzajnu ozljedu vratne kralježnice, permanentno ima tegobe s križoboljom, te ima lošu posturu: blaže kifotično držanje. Zglobovi joj često pucketaju, ima recurvatum laktova, bolove u koljenima, te spuštene svodove stopala. Sada ima i simptome osteoartritisa koljena.

Otorinolaringološku (ORL) prezentaciju čine devijacija nosnog septuma, temporomandibularna subluksacija, nepravilna okluzija, otapostaza i Costenov sindrom. Oftalmološki se hipermobilni sindrom prezentira strabizmom, padanjem kapaka, antimongoloidnim naborom.

Internističko-neurološka prezentacija posljedica je autonomne disfunkcije (60% bolesnika s benignom hiper-

Slika 3. Hipermobilnost svih prstiju na šaci  
Figure 3. Joint hypermobility of all fingers of the hand



u lumbalnoj kralježnici ne može uz ekstendirana koljena dlanovima dotaknuti pod, ali navodi kako je to ranije mogla učiniti. Beightonov score je 6/9 što ukazuje na izrazitu hipermobilnost zglobova. Uočava se i pretjerano rastezljiva koža sa strijama i varikoziteti vena. Na temelju anamneze, kliničke slike i učinjene dijagnostičke obrade postavili smo dijagnozu hipermobilnog sindroma.

mobilnošću zglobova ima simptome koji sugeriraju kako se radi o autonomnoj disfunkciji); česta je ortostatska hipotenzija, palpitacije, sinkopa, posturalna ortostatska tahikardija, iritabilni kolon (4,5). Naša bolesnica imala je sve internističko-neurološke simptome osim iritabilnog kolona.

Zbog slabosti koja zahvaća potporne strukture poput dijaphragme, trbušne stijenke i zdjelice javljaju se i hijatalna hernija s GERB-om, ventralna hernija, ptoze unutrašnjih organa, rektalni ili uterini prolas. Varikoziteti vena se također često nalaze u hipermobilnih ljudi, što je zabilježeno i u ovom slučaju. Ginekološku prezentaciju čine malpozicije uterus, ptoze organa male zdjelice, prijevremeni i prebrzi porod, rezistencija na lokalnu anesteziju (6), prolongirano cijeljenje rane nakon epiziotomije, što naša bolesnica nije imala.

Neurološki se hipermobilni sindrom prezentira kao glavobolja, vrtoglavica, kompresivne neuropatije. Vrlo je česta anksioznost, depresija, bol (akutna i kronična) i umor. Sve navedene neurološke osim kompresivne neuropatije imala je i naša bolesnica.

Za postavljanje dijagnoze hipermobilnosti služi nam Beightonov score, a hipermobilnog sindroma Brightonški dijagnostički kriteriji iz 1998. godine (7,8).

Benigni hipermobilni sindrom dijagnosticira se ako su prisutna 2 velika kriterija ili 1 veliki i 2 mala, ili samo 4 mala kriterija.

Dijagnoza se postavlja tek kada su isključene druge nasljedne bolesti vezivnog tkiva poput Marfanovog

Tablica 1. Brightonova ljestvica za hipermobilnost (0-9) (7)  
Table 1. The nine-point Brighton hypermobility score (7)

Sposobnost	desno	lijevо
1. Pasivna dorzifleksija petog metakarpofalangealnog zgoba >90°	1	1
2. Opozicija palca na volarnu stranu zapešća iste ruke	1	1
3. Hiperekstenzija lakta >10°	1	1
4. Hiperekstenzija koljena >10°	1	1
5. Dlanovima dotaknuti pod sa ekstendiranim koljenima		1
UKUPNO		9

Tablica 2. Brightonski dijagnostički kriteriji za hipermobilni sindrom iz 1998. godine (8)  
Table 2. The 1998 Brighton revised diagnostic criteria for the benign joint hypermobility syndrome (8)

Veliki kriteriji	
Beightonov score 4/9 ili više	
Artralgije dulje od tri mjeseca u 4 ili više zglobova	
Mali kriteriji	
Beightonov score 1-3/9	
Artralgije dulje od 3 mjeseca u 1-3 zgoba ili križobolja, spondiloza, spondiloliza/spondilolistezia	
Dislokacija više od jednog zgoba ili više puta u jednom zgobu	
Tri ili više lezija iz skupine izvanzglobnog reumatizma (epikondilitis, tenosinovitis, burzitis)	
Marfanoidni habitus	
Hiperekstenzibilna koža sa strijama, tanka koža, abnormalni ožiljci	
Očni znakovi: padanje kapaka, miopija, antimongoloidni nabor	
Varikoziteti vena, hernija, uterini/rektalni prolaps	
Benigni hipermobilni sindrom dijagnosticira se ako su prisutna 2 velika kriterija ili 1 veliki i 2 mala; ili samo 4 mala kriterija.	
Dijagnoza se postavlja tek kada su isključene druge nasljedne bolesti vezivnog tkiva poput Marfanovog sindroma ili Ehlers-Danlos tip I/II i životno ugrožavajućeg tipa IV ili drugih poremećaja čija su obilježja hipermobilnost (9,10).	

sindroma ili Ehlers-Danlos tip I/II i životno ugrožavajućeg tipa IV ili drugih poremećaja čija su obilježja hipermobilnost (9,10).

Naša bolesnica imala je 1 veliki kriterij (Beightonov score 6/9) i 3 mala kriterija: križobolja, strije i varikozitete.

U liječenju hipermobilnog sindroma najvažnije mjesto ima fizikalna terapija, odnosno medicinska gimnastika koja uključuje: vježbe jačanja mišića koji stabiliziraju zglove, opće kondicijske vježbe i vježbe propriocepcije. Važna je i modifikacija životnih navika, smanjenje tjelesne težine u pretilih osoba i pravilna postura. U liječenju akutne i kronične boli koriste se analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi - sistemski i lokalno, glukokortikoidi lokalno u akutnoj boli te triciklički antidepresivi (11).

U radu je opisana bolesnica s izraženim hipermobilnim sindromom čije tegobe traju već dvadeset godina, a intenzivale su se u zadnjih godinu dana. Zbog tegoba koje su posljedica hipermobilnog sindroma bolesnica je učinila opsežnu dijagnostičku obradu koja je isključila ozbiljniji supstrat u podlozi tegoba. U više navrata se javljala u hitnu službu i liječnicima različitih specijalnosti koji nisu pridavali veću važnost tegobama vezanim uz hipermobilni sindrom, a koje se odnose na druge organske sustave. Cilj ovog prikaza bio je naglasiti važnost holističkog pristupa bolesniku te prirodu i složenost hipermobilnog sindroma koji nije dovoljno poznat liječnicima te stoga takvi bolesnici godinama budu neprepoznati i nedijagnosticirani (11). Hipermobilnost se lako prepozna ako je tražite, ali se i lako previdi ako na nju ne mislite.

## Literatura

- Kirk JH, Ansell BA, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis* 1967;26:419-425.
- Grahame R, Hakim AJ. High prevalence of joint hypermobility syndrome in clinic referrals to a north London community hospital. *Rheumatol* 2004;43(Suppl 2):91.
- Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999; 80(2):188-191.
- Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the hypermobility syndrome. *Am J Med* 2003;115:33-40.
- Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome: Indirect evidence for autonomic dysfunction. *Rheumatol* 2004;43:1194-1195.
- Hakim AJ, Norris P, Hopper C, Grahame R. Local anaesthetic failure; does joint hypermobility provide the answer? *J Royal Soc Med* 2005;98(2):84-85.

7. Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32:413-417.
8. Grahame R, Bird HA, Child A. i sur. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BHJS). *J Rheumatol* 2000; 27(7):1777-1779.
9. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC. i sur. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-426.
10. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B. i sur. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998;77(1):31-37.
11. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Fourth edition. Philadelphia Mosby - Elsevier. 2007.

## IZ RADA HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

### Plenarni sastanci

U ponedjeljak, 15. veljače 2010. u 18,00 sati, u velikoj predavaonici Hrvatskoga liječničkoga zbora u Zagrebu, Šubićeva 9 održan je plenarni sastanak Društva. Profesorica Đurđica Babić-Naglić je dala izvješće o radu Društva u 2009. godini, a profesor Božidar Ćuković je govorio o prijedlogu primjene biološke terapije u bolesnika s reumatoidnim artritism.

U srijedu, 12. svibnja 2010. održan je plenarni sastanak Društva na kojem je prof. Simeon Grazio govo-

rio o smjernicama za liječenje osteoartritisa, a dr. Silva Pukšić, iz KB Dubrava, o metotrexatu.

### "Reumatizam"

Tijekom 2009. godine tiskana su dva broja časopisa "Reumatizam".

U prvom su broju objavljeni radovi i različiti članci. Drugi broj se sastajao iz dva dijela: u prvome su objavljena sva pristigla priopćenja za 11. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva, dok su u drugome dijelu tiskani radovi.

## 13. MEDITERANSKI REUMATOLOŠKI KONGRES

### Cavtat, 18.-21. studenoga 2009..

U Cavtatu je u hotelu Croatia, od 18. do 21. studenoga 2009. održan XIIIth Mediterranean Congress of Rheumatology (13. mediteranski reumatološki kongres).

Predsjednica je Mjesnoga organizacijskoga Odbora bila Đurđica Babić-Naglić, a njegovi članovi Branimir Anić, Mislav Cerovec, Božidar Ćurković, Goran Ivanišević (tajnik), Kristina Kovač Durmiš, Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles i Srđan Novak.

U Međunarodnom znanstvenom odboru bili su Thomas Bardin, Horatiu Bolosiu, Stefano Bombardieri, Dimitrios Boumpas, Roberto Casale, Nada Čikeš, Bernard Combe, Maurizio Cutolo, Ayhan Dinc, Haner Direskeneli, Liana Euller-Ziegler, Emilio Filippucci, Ahmed Gul, Simeon Grazio, Miroslav Harjaček, Isabelle Koné-Paut, Aicha Ladjouze-Rezig, Alberto Martini, Marco Matucci Cerinic, Eugenio de Miguel, Emilio Martin Mola, Ignazio Olivieri, José António Pereira Da Silva, Slaheddine Sellami, Šekib Sokolović, Yehuda Shoenfeld, Matija Tomšić, Athanasios Tzioufas, Antonio Vilar, Hasan Yazici i Leith Zakraoui.

Kongresne su teme bile: reumatoidni artritis, spondiloartropatije, sklerodermija, reumatološka edukacija, vaskulitisi, Behçetova bolest, periodični febrilni sindromi i obiteljska mediteranska vručica, osteoartritis, oslikavanje u reumatologiji, upala i kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, Sjögrenov sindrom, križobolja i regionalne bolesti, kronična mišićno-koštana bol, rehabilitacija i kirurgija u reumatologiji, pedijatrijska reumatologija i različite druge reumatske bolesti.

Održana su i dva simpozija: Rocheov "Pretvorite RA promjene u uspjeh" i Abbottov "Nedavni napretci u liječenju reumatoidnog artritisa i spondilartropatija".

Na Kongresu je usmeno prikazano 31 priopćenje pozvanih predavača i 32 izabrana usmena priopćenja, a pristiglo je 84 postera. Konačni je program tiskan u knjizici na 56 stranica. Nazočilo je 443 sudionika.

Sažeci svih pristiglih priopćenja tiskani su u časopisu "Clinical and Experimental Rheumatology" (2009;27(5):705-746.). Urednici su bili prof. Simeon Grazio, prim. Goran Ivanišević i dr. Kristina Kovač Durmiš.

## 11. GODIŠNJI KONGRES HRD-a

### Cavtat, 21.-22. studenoga 2009.

U Cavtatu je u hotelu Croatia, 21. i 22. studenoga 2009. održan 11. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Predsjednica je Organizačijskoga odbora bila prof. Đurđica Babić-Naglić, tajnik prim. Goran Ivanišević, blagajnik prim. Porin Perić, a članovi profesori Nada Čikeš, Božidar Ćurković i Simeon Grazio.

Kongres je započeo u subotu 21. studenoga 2009. u rano poslijepodne. Održani su:

MSD simpozij, u kojem su profesori Đurđica Babić-Naglić i Božidar Ćurković prikazali priopćenje "Optimizacija učinka alendronata integriranjem kalcifera u tjednu formulaciju lijeka (Fosavance 5600)". Slijedio je Rocheov simpozij u kojem su prikazana priopćenja: prof. Tonko Vlak "Bonviva/ibandronat - pregled dokaza" i doc. Darko Kaštelan "Bonviva/ibandronat - dokazana učinkovitost na prijelome uz bolju kvalitetu života".

U okviru jedine glavne teme Kongresa "Sustavni eritemski lupus" prikazana su priopćenja: prof. Nada Či-

keš "Neuropsihijatrijska očitovanja sistemskog eritemskog lupusa", prof. Jadranka Morović-Vergles "Lupusni nefritis - novosti u klasifikaciji i terapiji", doc. Dušanka Martinović Kaliterna "Primjena hormonalne terapije u sistemskom eritemskom lupusu", doc. Srđan Novak "Važnost seroloških nalaza u dijagnostičkoj obradi" i dr. Miroslav Mayer "Mortalitet i sistemski eritemski lupus".

Slijedio je Sanofi Aventis simpozij "Nove spoznaje i mogućnosti u liječenju reumatoidnog/psorijatičnog artritisa i osteoporoze" koji je moderirao Božidar Ćurković davši i uvodno slovo. Prikazana su priopćenja: Đurđica Babić Naglić "Jesu li iscrpljene mogućnosti klasičnih DMARDs-a?", Branimir Anić "Bisfosfonati - specifičnosti risedronata" i Zlatko Giljević "Nove spoznaje i mogućnosti kombiniranja osnovnog i specifičnog liječenja osteoporoze".

Nakon službenoga otvorenje Kongresa predavanje u spomen Drage Čopa "Povijest sistemskog eritemskog lupusa" održala je Dubravka Bosnić.

U nedjelju, 22. studenoga 2009. usmeno je prikazano 11 postera kao slobodna priopćenja. Moderator je bio prim. Goran Perić.

Svi radovi prikazani na Kongresu tiskani su u drugom broju časopisa "Reumatizam" za 2009. godinu.  
prim. Goran Ivanišević

## "PROGRESS AND PROMISE"

U Madridu je od 4. do 6. veljače 2010. uspješno održan još jedan Progress and Promise edukacijski samit pod nazivom "Personalising therapy, optimising outcomes". Na skupu se okupilo oko 1600 reumatologa i dermatologa, koji su raspravljali o ključnim pitanjima s kojima se struka suočava u praksi. Skup su vodili profesor Paul Emery sa Sveučilišta u Leedsu (UK) i profesor Jörg Prinz, sa Sveučilišta Ludwig-Maximilians iz Münchena (Njemačka), a predavači na simpoziju su bili ugledni stručnjaci iz Europe i Sjeverne Amerike. Kroz predavanja i radionice razmijenjena su iskustva s ciljem pružanja što bolje terapije našim bolesnicima s upalnim reumatskim bolestima, a poglavito psorijatičnim artritisom te psorijazom, temeljena na znanstvenim spoznajama. Naglašena je važnost individualnog pristupa svakom bolesniku, jer se upravo personalizacijom terapije postiže najbolji rezultati. Na skupu su predstavljene nove EULAR-ove smjernice za liječenje reumatoidnog artritisa, koje će uskoro biti objavljene u časopisu *Annals of Rheumatic Diseases*, a raspravljano je i o recentnim smjernicama GRAPPA grupe za psorijatični artritis, uz preispitivanje strategije za implementaciju istih. Također, bilo je govora o utjecaju ranog otkrivanja i dijagnosticiranja spondiloartritisa, pregledani su i preispitani podaci o dugoročnoj sigurnosti i efikasnosti biološkog liječenja, a posebno je bilo riječ o

važnosti nacionalnih registara za evaluaciju sigurnosti i efikasnosti biološke terapije. Podaci iz registara koji se svake godine nadopunjaju osiguravaju ključne informacije u pogledu sigurnosti i vrijednosti biološke terapije za upalne reumatske bolesti. Također, oni pružaju nove spoznaje o potencijalnim razlikama među blokatorima TNF- $\alpha$ , ali i drugih bioloških lijekova, glede sigurnosti, učinkovitosti i ekonomske isplativosti.

Teme reumatoloških radionica, između ostalog, bile su: terapija na zahtjev u spondiloartritisima, teška kožna bolest u psorijatičnom artritisu, rano upućivanje reumatologu u ankirozantnom spondilitisu i kako odrediti liječenje u reumatoidnom artritisu.

Još jedna crtica koja nas je obradovala je da je na jednom od slajdova o bolesnikovoј perspektivi personalizirane terapije, među nekoliko europskih udrug reumatskih bolesnika bila navedena i Hrvatska liga protiv reumatizma.

Bilo je nadasve zanimljivo sudjelovati u događanju koje okuplja i povezuje reumatologe i dermatologe, te razmijeniti iskustva, posebno u području psorijatičnog artritisa. U svakom slučaju, još jedno korisno druženje, koje nam već petu godinu zaredom na visokoj znanstvenoj i stručnoj razini pomaže u pravilnoj evaluaciji biološke terapije s ciljem kvalitetnog ishoda liječenja.

prof.dr.sc. Simeon Grazio

## DESETA LOŠINJSKA ŠKOLA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA "PRIRODNA LJEČILIŠTA - HRVATSKI BRAND"

Od 4. do 6. rujna 2009. u Velom Lošinju je organiziran stručno-znanstveni skup X. lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja "Prirodna lječilišta - hrvatski brand". Organizirali su ga Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje AMZH, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju HLZ i Lječilište Veli Lošinj. Voditelj je bio prim. Goran Ivanišević, koji je uredio zbornik radova u izdanju Akademije.

U zborniku su objavljena priopćenja: B. Skupnjak "Prilagodba i renesansa svojevremeno stečenog branda ljekovitih prirodnih činitelja Hrvatske"; D. Roša "Sunce i njegov utjecaj na Zemlju"; D. Vlahović "Hrvatsko otocije: prostor iznimne rekreativske kvalitete"; M. Razočić "Srednjedalmatinski otoci kao turistički brand zdravog života", Mirna Andrijašević "Kineziološki programi u suvremenom lječilišnom turizmu Hrvatske"; S. Pe-

peljnjak i Maja Šegvić Klarić "Aromaterapija - hrvatski brand: antifungalno djelovanje aerosola eteričnih ulja"; Jadranka Roša "Šuma - hrvatski ekološki brand"; Nada Tomasović Mrčela i sur. "Zdravstveni turizam za starije osobe - hrvatski brand"; Z. Turk i J. Barović "Važnost prirodnih lječilišta za razvoj rehabilitacijske medicine u Sloveniji"; Mirana Malc "Slovenska morska lječilišta"; K. Lipovec i sur. "Usporedba rezultata liječenja TENS-om i peloidnom terapijom (pohorska šota) bolesnika s kroničnim miofascialnim bolom"; Đurđica Šimičić "Lošinj - otok vitalnosti i zdravlja", Lj. Postolović "Zrak otoka Lošinja - nepromjenljiva vrijednost"; Anamarija Marjan "Kako je započela telemedicina na mom otoku"; D. Božičević i V. Vujnović "Astronomija u kulturnoj ponudi lječilišta"; Nikolina Ribarić, Jadranka Hofmann i Višnja Hinic "Sredstva za čišćenje i njihov utjecaj na oko-

liš i zdravlje ljudi”; Jasna Antolović i sur. “Analiza viđenja sredozemne medvjedice u hrvatskom dijelu Jadrana 2006.-2009.”; D. Vlahović i sur. “Osloboditi Bol od pritiska apartmanizacije”; Vesna Lelas “Zdrava prehrana - dio hrvatskog lječilišnog branda”; O. Kraml i A. Haramija “Prehrana kao značajan adut zdravstvenog turizma”; Jelena Ivanišević “Brendiranje hrvatskog kulinarstva, zakonodavstvo i potencijali”; Tatjana Kehler i sur. “Opatija - brand medicinskog turizma u Hrvatskoj”; R. Knežević “Analiza razvjeta zdravstvenog turizma u Gorskem kotaru”; Nada Jačmenica i sur. “Krapinske Toplice - hrvatski brand”; Nataša Janev Holcer i sur. “Razvoj Lječilišta

Naftalan kao hrvatski brand”; Vesna Budišin i sur. “Rezultati liječenja kronične križobolje u Varaždinskim Toplicama”; O. Kraml i Nada Knežević-Kraml “Lipik kao lječilišni brand kroz stoljeća”; Senka Rendulić Slivar i sur. “Ima li mjesta za fartlek u našim lječilištima?”; Nina Bašić-Marković “Aromaterapija u Hrvatskoj danas”; D. Gortan i sur. “Biostimulacijska fotodinamska terapija u liječenju alergija i kroničnih upala nosa i sinusa”; Tanja Ivec “Selo - destinacija budućnosti?” i A. Pecikoza “Uloga zdravstvenog turizma u turističkoj ponudi”.

Osim stručnoga dijela, priređen je posjet Kuli, izlet na južni dio Lošinjskoga otoka i izlet na Ilovik.

## 300 GODINA BALNEOLOŠKIH ANALIZA U HRVATSKOJ

Dana 20. listopada 2009. održan je u velikoj dvorani palače Akademije u Zagrebu, Zrinski trg 11 s nastavkom u Varaždinskim Toplicama znanstveno-stručni simpozij “300 godina balneoloških analiza u Hrvatskoj” posvećen prvoj analizi termomineralne vode Varaždinskih Toplica, koju je izradio Ivan Leopold Payer. Organizirali su ga Odjek za povijest medicinskih znanosti HAZU i Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje AMZH, a voditelji su bili prof.dr.sc. Stella Fatović-Ferenčić (HAZU) i prim.mr.sc. Goran Ivanišević (AMZH).

Nakon pozdravnoga slova akademika Zvonimira Kusića, tajnika Medicinskoga razreda HAZU, slijedio je stručni program u kojem je prikazano 11 radova: Roman Brajša o vodi u svemiru, Snježana Paušek Baždar o prirodno-filozofiskim pogledima Ivana Leopolda Payera”, Alojz Jembrih o Šitićevom opisu Stubičkih toplica, Theodor Dürrigl o balneološkom liječenju reumatskih bolesnika u Hrvatskoj, Goran Ivanišević o termomineralkim vodama Hrvatske, Radovan Čepelak i Damir Andabaka o razvoju analitičkih metoda i njihovo primjeni u balneologiji, R. Čepelak o analitičarima hrvatskih termomineralnih voda, Ankica Sente Marić o nadzoru nad vodom Škole narodnog zdravlja “Andrija Štampar” od 1926. do 2009. godine” i Spomenka Vlahović o povijesnom pregledu analiza sumporne termalne vode iz Varaždinskih Toplica na temelju starog knjižnog fonda Zavičajnog muzeja Varaždinske Toplice.

Skup je nastavljen u Varaždinskim Toplicama gdje je prof. Vlahović, ravnateljica Zavičajnoga muzeja, predstavila rimske iskopine terma i muzej. Nastavak je slijedio ugodnim druženjem u restoranu Specijalne bolni-

ce za medicinsku rehabilitaciju, koja je uz grad Varaždinske Toplice bila sponzor cijelog skupa i objavljivanja zbornika radova.

Svi prikazani radovi, kao i radovi: Vladimir Maćić: “Medicinski rukopisi i tiskane knjige u Metropolitanskoj knjižnici” i Vladimir Dugački: “Prvi hrvatski traktat o ljekovitim vodama” tiskani su u zborniku, koji je izdala Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, a uredio prim. Ivanišević.

Sudionici skupa donijeli su izjavu “Balneologija u Hrvatskoj 2009.”:

1. Prirodni ljekoviti činitelji su dijelovi prirode koji povoljno djeluju na zdravlje i u različitim bolestima.

2. Ekološki primjereno sačuvan okoliš i zaštita izvora prirodnih ljekovitih činitelja, kao i sprečavanje prekomjernog trošenja prirodnih dobara preduvjet su očuvanja zdravlja čovjeka, biljaka i životinja i daljnjega razvijanja lječilišne medicine.

3. Lječilišna medicina jest skup postupaka i/ili metoda primjene prirodnih ljekovitih činitelja, kao i fizikalne i rehabilitacijske medicine koji se koriste za očuvanje i unapređenje zdravlja te sprečavanje, liječenje, produženo liječenje, oporavak i rehabilitaciju različitih bolesti.

4. Lječilišna medicina se razvija u blizini nalazišta i/ili u mjestima primjene prirodnih ljekovitih činitelja kojih u Hrvatskoj ima više od 220.

5. Neophodan je ustroj središnjega Zavoda za balneoklimatologiju i lječilišnu medicinu u Zagrebu.

6. Neophodna je primjerena zakonska regulativa korištenja prirodnih ljekovitih činitelja i djelovanja središta lječilišne medicine.

## DRUGI PROLJETNI SUSRETI U KLANJCU 2010.

Dana 16. i 17. travnja 2010. održani su Drugi proljetni susreti u Klanjcu “Zdravstveni turizam: medici-

na i kultura”. Organizirali su ih Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatski lječnički zbor i Grad Klan-

njec - predsjednica Organizacijskoga odbora Snježana Ricijaš i voditelj prim. Goran Ivanišević.

Skup je započeo poslijepodnevnim razgledom grada Klanjca, o kojemu je kulturnu priču ispričala g. Ricijaš. Slijedila su, u mjesnoj kinodvorani, predavanja: G. Ivaniševića o medicinskim i kulturnim sadržajima zdravstvenog turizam, doc. Pala Narancsika o speleoterapiji, prof. Vesne Lelas o niskim temperaturama u funkciji očuvanja bioaktivnih sastojaka hrane, prof. Stjepana Pepelnjaka o plijesnima i njihovom utjecaju na zdravlje, Mašenke Katić o novijim znanstvenim spoznajama o prirodnim mineralnim vodama, doc. Ankice Senta Marić, Damira Andabaka i Radovana Čepelaka o jezerima u zdravstvenom turizmu s osrvtom na jezero Sabljaci, dr. Ota Kramla i Nade Knežević-Kraml o tome obogaćuje li likovna kolonija lječilišno mjesto i mr.sc. Senke Rendulić Slivar i Antonija Pecikoza o potrazi za Mramornim kupkama.

U crkvi Navještenja Blažene Djevice Marije održan je koncert sopranistice Josipe Lončar. Domjenak je priređen u novootvorenoj Klanječkoj pelnici.

Subota je započela posjetom etnoimanju u Klanjcu, gdje su nam djeca prikazala pučki meteorološki igrokaz. Slijedio je stručni program s predavanjima: doc. Kristine Bučar o Hrvatskom zagorju kao turističkoj destinaciji, dipl.ing.arh. Ane Mrđa o zdravstvenom turizmu Hrvatskog Zagorja - valorizaciji trenutačnog stanja i definiranju kriterija budućeg razvoja, dr. Silve Potrebića, Damira Mihalića i Hrvoja Potrebice o zdravstvenom

i/ili medicinskom turizmu u Varaždinskim Toplicama, prof. Spomenke Vlahović o Josipovom hotelu u Varaždinskim Toplicama, dr. Jasne Gmajnički o kakvoći zraka i zdravom življenu u Klanjcu / Hrvatskom zagorju, Brankice Greblički i Diane Greblički-Miculinić o znamenitim Klanjanima, dr. Valentine Šoban o zdravstvo kroz ljekarništvo u Klanjcu, prof. Mirjane Štih o ekološkom značaju Cesarske gore, dr. Nade Jačmenica, Marice Nadih, Jasminke Halužan-Bariša i Željka Pušenjaka o Svetom Križu Začretje u zdravstvenom turizmu Hrvatskoga zagorja, doc. Inge Lisac i prof. Vladisa Vujnovića o Ruđeru Boškoviću, prof. Vlaste Krklec o Muzeju krapinskih neandertalaca - spomeniku Dragutinu Gorjaniću Krambergeru, dr. Ljerke Narančik-Gurović, Tihomira Drašković i prim. Ksenije Berdnik-Gortan o temi mogu li smetnje metabolizma biti uzrok globalnog agresiviteta i G. Ivaniševića o Marijanu Gajšaku.

Svi su radovi, kao i rad prim. Ljubomira Radovančevića i dr. Vesne Lecher-Švarc: "Utjecaj prirode na duševno zdravlje stanovnika velikih gradova", objavljeni u zborniku "Zdravstveni turizam: medicina i kultura", koji je izdala Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, a uredio prim. Ivanišević.

Skup je završio prodajnom izložbom slika s likovne kolonije "Kistom za Cesargrad" čiji je prihod namijenjen konzervaciji zidina Cesarsgrada. Uslijedio je zajednički zagorski ručak, nakon kojega se rastasmo u nadi ponovnoga susreta na Trećim susretima u Klanjcu 2011. godine.

## DESETI PROLJETNI BIOETIČKI SIMPOZIJ HLZ-A "ZDRAVLJE I/ILI PROFIT?"

Dana 11. lipnja 2010. održan je jubilarni Deseti proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkoga Zbora s temom "Zdravlje i/ili profit?", koji je organiziralo Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju. Simpozij su vodili prof. Stella Fatović Ferenčić i prim. Goran Ivanišević. Nakon otvorenja, slijedio je niz predavanja koja su obradili aktualnu temu s različitih aspekata.

Prof. Stella Fatović-Ferenčić i dr. Martin Kuhar prikazali su temu Simpozija kao metaforu i/ili stvarnost, dr.sc. Morana Brkljačić Žagrović i doc. Iva Sorta-Bilajac o liječniku kao etičaru ili biznismenu, a mr.sc. Ana Volarić Mršić je govorila o liječniku pred izborom: troškova ili dobrobiti. Prof. Gordana Cerjan-Letica je prikazala stomatologiju između profesije i biznisa, a dr. Lidija Gajski

medicinu u službi korporacijskih interesa. Željka Znidarić je prikazala zdravlje kao naše najveće bogatstvo, a dr. Dražen Gorjanski je protumačio zašto zdravstveni sustavi moraju biti neprofitno ustrojeni. Mr. Ivan Žokalj je govorio o potrazi za bolešću ili trkom za dobiti. Prim. dr.sc. Ljuboimir Radovančević, dr. Vesna Lecher-Švarc i mr.sc. Davor Moravek us prikazali rad o in/kompatibilnosti zdravstva i profitera, a prim. Ivanišević o govorio o zdravlju i/ili profitu u Kodeksu medicinske etike i deontologije.

Za jubilarni, Deseti proljetni bioetički simpozij objavljen je knjiga - zbornik "Zdravlje i/ili profit?" koju su uredili G. Ivanišević i Stella Fatović Ferenčić, a izdao Hrvatski liječnički zbor.

**Goran Ivanišević**

## "SUVRIMENI PRISTUPI U DIJAGNOSTICI I LIJEĆENJU REUMATSKIH BOLESTI"

U Osijeku je 11. i 12. rujna 2009. pri Medicinskom fakultetu Osijek održan poslijediplomski tečaj trajne izo-

brazbe liječnika prve kategorije pod nazivom "Suvremeni pristupi u dijagnostici i liječenju reumatskih bo-

lesti” pod vodstvom i organizacijom prof.dr.sc. Marije Glasnović. Ugledni predavači odazvali su se pozivu da održe predavanja, a sadržajem predavanja te odazivom slušatelja u velikom broju pokazana je želja za napretkom, za usvajanjem novih vještina čime su postavljeni temelji prema izvrsnosti. Naša znanja o dijagnostici i liječenju reumatskih bolesti se stalno razvijaju i uvek je prisutna potreba za novim pristupima dijagnostici i liječenju. Reumatske bolesti imaju veliki socijalno-ekonomski značaj a rana dijagnoza i rano uvođenje moderne terapije ključ su dobrog ishoda bolesti. Prvi korak u ostvarenju toga cilja je dobra suradnja liječnika primarne zaštite i liječnika ostalih specijalnosti i reumatologa. Inače, ovaj Tečaj je prvi ove vrste u Osijeku, na veliko zadovoljstvo i čast svih liječnika u ovome gradu i Županiji, koji se bave liječenjem reumatskih bolesnika. Upravo u godini posvećenoj reumatoidnom artrisu, te u ovom desetljeću reumatskih bolesti, bio je osobiti užitak čuti vodeće reumatologe-interniste i fizijatre kako predaju o najnovijim smjernicama liječenja i dijagnostike ovih bolesti. Od cijenjenih predavača sudionika tečaja ističu se: prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić, predsjednica HRD-a, prof.dr.sc.Jadranka Morović-Vergles, doc.dr.sc. Branimir Anić, doc.dr.sc. Miroslav Harjaček, prof.dr.sc. Jure Mirat, dr.sc. Tonči Mišević, prim.mr.sc. Zlata Gnjidić i prim. Goran Ivanišević.

Posebno bih istaknula sudjelovanje našeg gosta, uglednog predavača profesora Nemanje Damjanova, šefa i voditelja Instituta za reumatologiju u Beogradu. Prof. Damjanov, inače rođeni Osječanin, voditelj je prve škole dijagnostičkog i interventnog muskuloskeletalnog ultrazvuka u Srbiji, u okviru kontinuirane medicinske edukacije škole ultrazvuka Tomas Jafersson Instituta. Predavač je po pozivu i voditelj radionica na više međunarodnih skupova iz oblasti UZV i primjene NSAR, od kojih je poslednji na kome je i predsjedavao “3rd International Symposium, Pain Management in Rheu-

matic Conditions: Moving Forward”, održanom u gradu Paphos, na Cipru, pred 250 liječnika iz 16 europskih zemalja. Neka od tih predavanja sada smo i mi čuli. Tijekom ovog tečaja obrađivane su teme o značaju i važnosti rane dijagnostike i liječenja reumatoidnog artritisa, seronegativnih spondiloartritisa, osteoartritisa, te principi liječenja u dječjoj reumatologiji. Od predavanja su naročito korisne bile teme poput uporabe NSAR u gastričnih i kardiovaskularnih bolesnika, uz preporuke liječenja, jer upravo ta pitanja često muče liječnike koji liječe reumatske bolesnike. Drugi dan tečaja smo čuli predavanje prof.dr.sc. N. Damjanova o značaju UZV-a reumatskih bolesti, nakon kojega je uslijedio praktični dio tečaja u vidu UZV-čnih radionica na reumatskim bolesnicima pod rukovodstvom prof. Damjanova i poznatog radiologa iz Osijeka dr.sc. Tončija Miševića. Ljekoviti klimatski, toplični i morski činitelji, ljekoviti klimatski postupci, balneološki postupci uvek su suvremene teme koje nas podsjećaju na važnost fizikalne terapije i koristi prirodnih i ljekovitih bogatstava kojima Lijepa naša obiluje i po kojima je u prošlosti (a nadamo se i u budućnosti) bila poznata. Stoga je vrijedno spomenuti predavanja prim. G. Ivaniševića o prirodnim ljekovitim činiteljima u medicini. O nacionalnom registru za sistemski lupus u istočnoj Hrvatskoj govorila je dr V. Prus. Na tečaju je bilo oko 70 liječnika iz Zagreba, Osijeka, Slavonskog Broda, Rijeke, Pule, Delnice, Sarajeva, Varaždinske Toplice, Požege, Vinkovaca, Buzovca i drugih gradova. Cijeli tečaj ne bi mogao biti održan da nije financijski podržan od naših sponzora-farmaceutskih tvrtki, na čemu im sva-kako želimo iskazati zahvalnost. U zaključku htjeli bi reći da je u današnje vrijeme užurbanosti i nedostatka vremena osobito bitno kako ga trošimo, vikend u kome je održan tečaj u svakom smislu pokazao je da smo to vrijeme zaista korisno i lijepo iskoristili.

prof.dr.sc. Marija Glasnović

## EUROPSKA INTERDISCIPLINARNA REUMATOLOŠKA KONFERENCIJA (EIRC) Dubrovnik 19.-21. ožujka 2010.

U Dubrovniku je od 19. do 21. ožujka 2010. održana Europska interdisciplinarna reumatološka konferencija (EIRC). Radi se o skupu, koji je organiziran u sklopu aktivnosti Europske konferencije za kliničku praksu (EU-CCP), a ova dvadeseta konferencija takve vrste je peta iz područja reumatologije. Na temelju prepoznavanja kvalitete medicinske edukacije u Hrvatskoj, a napose takovih aktivnosti iz područja reumatskih bolesti za održavanje konferencije je odabrana naša zemlja. Voditelji simpozija bili su profesorica Nada Čikeš iz Hrvatske i profesor Jean-Marie Le Parc iz Francuske. Skup je održan pod pokroviteljstvom Hrvatskog reumatološkog društva,

pa je pozdravnu riječ dobrodošlice mnogobrojnim sudionicima (njih više od 500), na početku uputila predsjednica društva profesorica Đurđica Babić-Naglić.

Program konferencije je uključivao predavanja i praktične radionice, jer je cilj bio educirati liječnike iz Hrvatske i iz inozemstva praktičnim znanjima i vještina. Stoga, teme skupa nisu bile one tradicionalne, već više problematski usmjerene, a s ciljem razrješavanja nekih važnih praktičnih problema i nedoumica. Nakon uvodnog predavanja o izazovima odnosa specijalista i liječnika primarne zdravstvene zaštite, ostale tematske cjeline su se odnosile na naglaske i perspektive farma-

kološke terapije u reumatologiji, artroskopsku kirurgiju koljena i ramena, genetiku i edukaciju u području osteoartrita, ne-farmakološki pristup osteoartritu i fibromialgiji, diferencijalnu dijagnozu, liječenje i perspektive u gihtu, suvremene slikovne tehnike i trening vještina, te osteoporozu. Uz eminentne stručnjake iz više europskih zemalja na skupu su svojim visokokvalitetnim pri-lozima sudjelovali i predavači iz Hrvatske: prof.dr.sc. Nada Čikeš s temom suvremenog liječenja vaskulitisa, prim.dr.sc. Ivan Bojanović je održao predavanje o kirurgiji koljenskog meniska nakon 50. godine života, prof. dr.sc. Nikola Čičak o odabiru bolesnika za artroskopske reparacije kod tendinopatije ramena, prof.dr.sc. Kristina Potočki je imala praktikum iz suvremenih slikovnih tehniki u ocjeni osteoartrita kuka i koljena, a prof.dr.sc. Simeon Grazio je održao predavanje o intrigantnoj temi frakturna koje nastaju tijekom terapije osteoporoze.

U sklopu konferencije upriličena su i dva sponzorirana simpozija, a na jednom (organizator - Pliva) sudjelovali su naši predavači: prim.mr.sc. Porin Perić s temom suvremene farmakoterapije boli u reumatskim bolestima i prof.dr.sc. Nadan Rustemović s temom indikacija za zajedničku primjenu nesteroidnih antireumatika i inhibitora protonske crpke. Liječnici obiteljske medicine iz Hrvatske i inozemstva (većinom Francuske), koji su u pretežito bili slušatelji su svojim angažmanom značajno obogatili konferenciju, pa su, nakon predavanja i praktičnih radionica, koje su očito izazvale veliki interes, u interaktivnom ozračju, razjašnjenja brojna pitanja.

Europska interdisciplinarna reumatološka konferencija u Dubrovniku je bila još jedna prilika razmjene znanja i iskustva s kolegama iz inozemstva. Ponišni smo što je ovaj ugledni sastanak s velikim uspjehom održan u Hrvatskoj.

## REUMATOIDNI ARTRITIS - OSTVARIMO CIJ LIJEČENJA Umag, 28.-30.05.2010.

U Umagu je od 28. do 30. svibnja 2010. održan sastanak HRD-a pod nazivom "RA - ostvarimo cilj liječenja". Na skupu se okupilo 30 hrvatskih eminentnih reumatologa, koji su raspravljali o slučajevima i iskustvima iz svakodnevne prakse, a vezano uz liječenje upalnih reumatskih bolesti, prvenstveno biološkim lijekovima. Skup je vodila predsjednica Društva prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić, a predstavljena su i dosadašnja iskustva s 8 vodećih hrvatskih reumatoloških klinika. Profesorica Babić-Naglić je na skupu prezentirala i najnovije EULAR-ove smjernice za liječenje reumatoidnog artritisa, koje su objavljene u časopisu *Annals of Rheumatic Diseases* u svibnju ove godine, kao i preporuke HRD-a za liječenje reumatoidnog artritisa i primjenu TNF inhibitora u liječenju reumatoidnog artritisa, koje će biti objavljene u prvom ovogodišnjem broju časopisa Reumatizam. Osim toga, profesorica Babić-Naglić je predstavila i inicijativu "Terapija RA prema zadanim ciljima" koja je sastavni dio međunarodne inicijative "Treat to Target" koju vodi prof. Josef Smolen sa suradnicima. Cilj inicijative je postaviti jasne ciljeve terapije reumatoidnog artritisa, što bi se trebalo uključiti u standardnu kliničku praksu.

Iznošenjem dosadašnjih rezultata liječenja upalnih reumatskih bolesti inhibitorima TNF-a, ali i svakodnevnim problemima i nedoumnicama vezanim uz ovu terapiju potaknuta je kvalitetna stručna rasprava koja je donijela odgovore na bar neka od postavljenih pitanja.

Ponovno je naglašena važnost probira na tuberkulozu svakog bolesnika prije uvođenja terapije, kao i praćenje i individualan pristup svakom pojedinom bolesniku kako bi se osigurala što dugotrajnija učinkovita i sigurna terapija.

Jedna od tema sastanka bila je i učinak TNF inhibitora na majčino zdravlje i zdravlje djeteta tijekom trudnoće i postporodljivo doba. Izneseni su najnoviji podaci iz literature vezani uz ovu temu, s ciljem lakšeg rješavanja tog ne baš rijetkog problema terapije reumatoidnog artritisa u žena generativne dobi.

Bilo je zanimljivo sudjelovati na ovome skupu, te razmijeniti iskustva iz svakodnevne prakse, kao i raspraviti neke najnovije svjetske, ali i nacionalne preporuke koje treba implementirati u svakodnevnom radu s bolesnicima, a sve s ciljem postizanja što kvalitetnijeg liječenja.

Simeon Grazio

## DESETLJEĆE KOSTIJU I ZGLOBOVA 2000.-2010. TJEDAN KOSTIJU I ZGLOBOVA 2009. GODINE

Od 2004. kada je osnovan Hrvatski nacionalni odbor "Desetljeća kostiju i zglobova" i kada je Hrvatska postala službena članica toga velikog svjetskog pokreta, u mjesecu listopadu se i u Hrvatskoj obilježava Tjedan kostiju i zglobova. Zapravo mi u cijelom listo-

padu organiziramo skupove za liječnike i građane o bolestima i ozljedama kostiju i zglobova, tako da ustvari možemo govoriti o "Mjesecu kostiju i zglobova". Ove su godine naše aktivnosti počele krajem rujna i trajale su do studenoga.

Osim toga, tijekom cijele 2009. u Hrvatskoj su se održavali mnogobrojni stručni i znanstveni skupovi u organizaciji i katkada i u suorganizaciji Hrvatskoga nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova. U ovom prikazu nabrojiti ćemo samo one u listopadu u sklopu Tjedna, a zapravo Mjeseca kostiju i zglobova.

U Biogradu, u organizaciji Zavoda za rehabilitaciju i ortopedска pomagala KBC-a Zagreb, održan je od 24. do 26. rujna stručni simpozij "Ortopedska pomaga-la" (voditelj doc.dr.sc. Miroslav Jelić).

Dvadesetčetvrto istog mjeseca je u Šibeniku, u organizaciji Hrvatskoga društva za dječju ortopediju HLZ-a (predsjednik doc.dr.sc. Darko Antičević) i Opće bolnice Šibenik, bio stručni međunarodni sastanak, a tema je bila "Odabranog poglavlja dječje ortopedije".

U Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice" u Zagrebu tradicionalno se svake godine održava simpozij posvećen problemima kralježnice u organizaciji Hrvatskoga vertebrološkog društva u suradnji s bolničkom Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinikom za neurokirurgiju. Voditelji ovogodišnjeg simpozija održanog 6. listopada, prof.dr.sc. Simeon Grazio i doc.dr.sc. Damir Kovač, odabrali su temu "Torakalna kralježnica - zanemareni dio kralježnice". Multimedija dvorana KB-a "Sestre milosrdnice" bila je premalena za veliki broj slušatelja.

Posebice je zanimljiv bio reumatološki skup u Splitu 12. listopada u povodu Svjetskoga dana artritisa. Počeo je skupom građana u organizaciji udruženja bolesnika - Udruge za oboljele od kolagenoze iz Splita, Difrakcije i udruge Remisija, a pod pokroviteljstvom Hrvatskoga nacionalnog odbora Desetljeća. Više liječnika sudjelovalo je na stručnom skupu u hotelu Park (organizator doc.dr.sc. Dušanka Martinović Kalitera).

Hrvatsko traumatološko društvo i Hrvatsko ortopedsko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora zajednički su organizirali stručni skup u Klinici za traumatologiju u Zagrebu 15. listopada, pod naslovom "Liječenje prijeloma kuka kod osoba starije životne dobi".

U povodu Svjetskog dana osteoporoze u dvorani "Miroslav Čačković" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 23. listopada bio je održan "Simpozij o osteoporozu". Glavni organizatori bili su prof.dr.sc. Slobodan Vukičević, dr.sc. Zlatko Giljević i akademik Marko Pećina, a predavanja su održali prof.dr.sc. Slobodan Vukičević, prof.dr.sc. Simeon Grazio i dr.sc. Zlatko Giljević.

Ove se godine u aktivnosti u povodu "Mjeseca kostiju i zglobova" uklopio i 13. Mediteranski reumatološki kongres održan od 18. do 21. studenoga u Cavatu, pod predsjedanjem prof.dr.sc. Đurđice Naglić Babić, predsjednice Hrvatskoga reumatološkog društva. Sudjelovalo je oko 450 stručnjaka iz svih mediteranskih i još nekih zemalja, pa je to bio do sada najuspješniji kongres.

Od 21. do 22. istog mjeseca u Cavatu je bio i 11. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva, a glavna je tema bila "Sistemski eritemski lupus".

Osim onih spomenutih u sklopu obilježavanja Svjetskog dana artritisa u Splitu i ove godine su vrlo aktivne bile i druge neprofitne udruge: Hrvatska liga protiv reumatizma (u Zagrebu, Puli, Zadru, Splitu, Osijeku, Rijeci, Bjelovaru), Hrvatsko društvo za osteoporozu i Društvo reumatičara za djecu i dorasle grada Zagreba.

Ovom izvješću treba dodati i međunarodnu aktivnost, jer su predstavnici Nacionalnog odbora "Desetljeće kostiju i zglobova" prof.dr.sc. Jadranka Morović Vergles i dr. mr.sc. Frane Grubišić, sudjelovali su u radu Godišnjeg sastanka Desetljeća koji je bio održan od 21. do 24. listopada u Washingtonu (SAD).

Sljedeća godina je posljednja godina desetljeća posvećenog zglobovima i kostima. Zato treba nastojati da bude što bogatija, kako sa stručnim aktivnostima tako i popularizacijom navedene skupine bolesti i edukacijom pučanstva o njihovu što uspješnijem sprječavanju, liječenju i rehabilitaciji.

**akademik Marko Pećina  
prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles  
prof.dr.sc. Simeon Grazio**

**Ivo Jajić. ŽIVOT S REUMATOLOGIJOM.  
Zagreb: Medicinska naklada. 2009:I-X,1-205.**

Pred nama je autobiografska knjiga doajena hrvatske reumatologije, sveučilišnoga profesora u mirovini Ive Jajića (1932.-2010.). Kako autor navodi u predgovoru, započeo ju je pisati u svojoj 75. godini. U podnaslovu je naveo: "Knjiga uputa i savjeta svima onima koji se žele baviti reumatologijom, granom medicine koja sve više osvaja svijet", namjenivši time svoju knjigu reumatolozima.

Tijekom svojega 45 godišnjega radnog vijeka, autor je skupljao građu i vodio bilješke o svome radu, o reumatologiji i na kraju odlučio podijeliti svoje uspomene i sjećanja sa svojim čitateljima, liječnicima fizijatrima, reumatolozima, reumatskim bolesnicima i drugima koje je susretao. Tijekom svojega je radnoga vijeka posjetio 42 zemlje u Europi, Americi, Australiji, Aziji i Africi. Na svojim je putovanjima po svijetu susretao mnoge istaknute svjetske reumatologe. Ivo Jajić je svoju autobiografiju posvetio kćerkama Zrinki i Ines, unucima Ivanu, Ani i Tomislavu, kao i svojim učenicima, priateljima i znancima.

Knjiga sadrži sljedeća poglavља: Doba velike mature i zrelosti; Studij; Pripravnički staž; Misli o usmjeravanju; Moj način specijalizacije iz reumatologije; Radno mjesto; Epidemiologija; Publikacije o edukaciji liječnika i bolesnika; Domaći stručni skupovi; Međunarodni kongresi; Privilegiji članovima EULAR-a i voditeljima nacionalnih reumatoloških društava; Stručni i znanstveni radovi u razdoblju od 1962. do 2006.; Radovi objavljeni u inozemnim časopisima; Radovi objavljeni u domaćim časopisima, zbornicima i u enciklopediji; Radovi citirani u inozemnoj literaturi; Uređivanje i članstvo u uređivačkim odborima časopisa; Voditeljstvo projekata; Recenzije; Organizacija reumatoloških skupova; Funkcije koje sam obavljao u reumatologiji; Otkrića; Nagrade i priznanja; Posebno priznanje; Član stručnih i znanstvenih organizacija; Mentorstvo; Proslava godišnjice velike mature; Slobodne aktivnosti i Literatura.

Knjiga je lijepo ilustrirana mnogobrojnima fotografijama i sa zanimanjem se čita.

**Goran Ivanišević**

## HRVATSKI LIJEĆNIČKI ZBOR

Na godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkoga zbora, 6. ožujka 2010., odličja za 2009. godinu dobili su sljedeći članovi našega Društva: primarius mr.sc. Goran Ivanišević - začasni član; profesor dr.sc. Ivan

Džidić - povelja; primarius mr.sc. Zoja Gnjidić - povelja; docentica dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna - povelja; Mirjana Jukica, dr.med. - zahvalnica. Čestitamo nagrađenima!

## SENKA RENDULIĆ SLIVAR

Mr.sc. Senka Rendulić Slivar, liječnica specijalist fizijatar iz Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Lipik, obranila je 29. lipnja 2010. doktorsku disertaciju "Efekti lječilišnih programa kratkotrajnog vježbanja i suplementacije na kineziološke transformacije

kod osteoartritisa koljena" na Fakultetu za sport i turizam u Novome Sadu. U komisiji za obranu bili su mentor prof.dr.sc. Sergej Ostojić i članovi prof.dr.sc. Zlatko Ahmetović, prof.dr.sc. Igor Jukić i prof.dr.sc. Damir Lukač. Čestitamo!

## MELITA UREMOVIĆ

Godine 2000. obranila je magistarski rad pod naslovom "Ehosonografsko praćenje promjena natkoljenične muskulature nakon ozljede koljena" - mentor prof.dr. Vasilije Nikolić, 2004. doktorsku disertaciju "Sposobnost ponovljivosti položaja glave kod bolesnika nakon trzajne ozljede vratne kralježnice" - mentor

prof.dr.sc. Vida Demarin. Godine 2008. stekla je primarijat i izabrana za znanstvenoga suradnika, a 2009. izabrana je za predavača na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu.

Čestitamo vrijednoj prim. Uremović na postignutim rezultatima!

## Prof.dr.sc. IVO JAJIĆ, dr.med. (1932.-2010.)

Dana 10. lipnja 2010. zauvijek nas je napustio fizi-jatar i reumatolog, sveučilišni profesor u mirovini dr.sc. Ivo Jajić (1932.-2010.). Pokopan je sutradan, 11. lipnja 2010., na groblju Mirogoj u krugu najuže obitelji.

Prof.dr.sc. Ivo Jajić, rođen je 1932. u selu Bristvića blizu Trogira, a njegov bogati stručni i znanstveni rad doveo ga je do visokih dužnosti i uglednih priznanja.

Srednju školu za rendgenske tehničare završio je 1951., a na Medicinskom fakultetu u Zagrebu diplomirao je 1960. Pripravnički staž obavio je u Virovitici, gdje je radio kao liječnik obiteljske medicine do početka specijalizacije iz fizikalne medicine i rehabilitacije (1962.), koju je proveo u Splitskim Toplicama i u Zagrebu. Specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije postao je 1965. godine, te je najprije radio u Splitskim toplicama, a od 1968. je bio voditelj Odjela za kliničko ispitivanje lijekova farmaceutske tvrtke Lek. Od 1972. je na Klinici za Ortopediju Medicinskog fakulteta u Zagrebu vodio Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju. Od 1985. do umirovljenja (2001.) bio je predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" u Zagrebu, koja je pod njegovim vodstvom stekla naslov Referentnog centra za upalne reumatske bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH.

Doktorsku disertaciju iz reumatologije obranio je 1972., za docenta na Medicinskom fakultetu u Zagrebu izabran je 1976., a za redovitog profesora na istom fakultetu izabran je 1981. Status uže specijalnosti iz reumatologije stekao je 1978.

Stručna aktivnost profesora Ive Jajića najviše je bila usmjerena na epidemiologiju i imunogenetiku reumatskih bolesti, a napose na spondiloartropatiju, algodistrofični sindrom, hipertrofičnu osteoartropatiju, reumatsku polimijalgiju i arteritis orijaških stanica. Stručno se usavršavao u nekoliko europskih klinika. Vodio je nekoliko znanstvenih projekata Ministarstva znanosti i tehnologije. Publicirao je više od 400 znanstvenih i stručnih radova, s ukupno više od 1000 citata u Science

Citation Indexu. Sam ili u suautorstvu (najviše s kćeri Zrinkom) objavio je više knjiga (monografije, priručnike i udžbenike) iz područja reumatologije i fizijatrije, čime je značajno obogatio domaću stručnu publicistiku, a jedna knjiga mu je objavljena i na engleskom jeziku. Opisao je nekoliko novih znakova i dijagnostičkih kliničkih testova u reumatskim bolestima, a poseban interes je imao i za radiološke promjene.

Profesor Jajić je dao iznimno velik doprinos izobrazbi liječnika i drugih zdravstvenih profila, kojima je nesebično prenosi svoje bogato znanje i iskustvo. Bio je predavač i organizator više međunarodnih i domaćih reumatoloških i fizijatrijskih kongresa, simpozija i tečajeva.

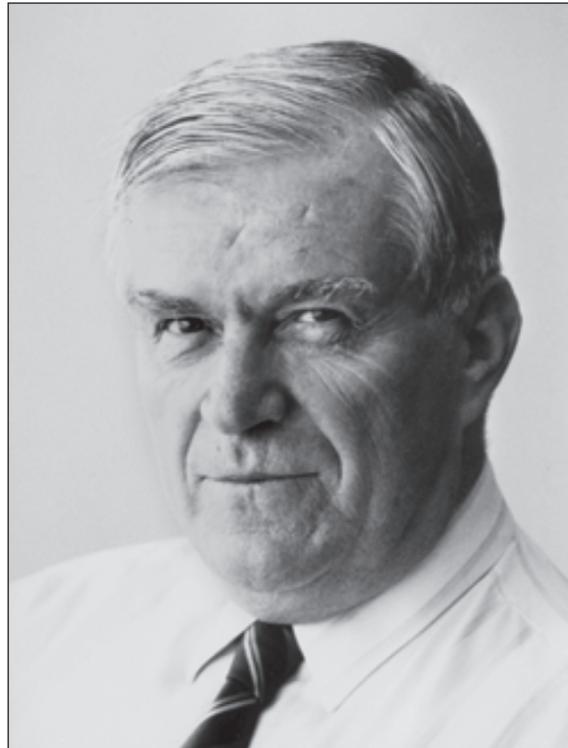
Godine 1980. potaknuo je osnivanje Registra za reumatske bolesti u Hrvatskoj, koji, na žalost, nije dugo djelovao.

Od 1977. do 1985. bio je predsjednik Reumatološke sekcije Hrvatskoga liječničkog zbora, od 1982. do 1986. predsjednik Udruženja reumatologa Jugoslavije, a predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva od 1996. do 1998. godine. Bio je glavni utemeljitelj i prvi predsjednik (od 1986. do 1989.) Sekcije za vertebrologiju Hrvatskog liječničkog zbora (danas Hrvatsko vertebrološko društvo), te začasni član Hrvatskog reumatološkog društva i Hrvatskog vertebrološkog društva. Profesor Jajić je bio

začasni član i nekoliko europskih reumatoloških društava, kao i redoviti član Britanskog društva reumatologa (British Society of Rheumatology). Predstavljao je Hrvatsku i bio je član stručnih i znanstvenih organizacija u međunarodnim organizacijama i društvima. Godine 1982. izabran je za redovitog člana Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH-a).

Dužnost pročelnika Katedre za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu obnašao je od 1996. do 1998., a organizirao je i vodio poslijediplomski studij iz fizikalne medicine i rehabilitacije.

Pokrenuo je stručni časopis "Fizikalna medicina i rehabilitacija", najprije kao glasilo Hrvatskog društva



fizioterapeuta, a potom časopis Hrvatskoga društva za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, te je bio glavni i odgovorni urednik od osnutka časopisa do 1998. Također, bio je glavni i odgovorni urednik časopisa "Reumatizam" od 1990. do 1998., te član uredništva još nekoliko stručnih časopisa.

Godine 1987. dobio je nagradu za znanstveni rad Ruđer Bošković, 1993. nagradu Hrvatskoga liječničkog zbora Ladislav Rakovac, te nagradu grada Zagreba za 2000. godinu.

Kao idejni začetnik laičkog organiziranja bolesnika s reumatskim bolestima potaknuo je utemeljenje Društva reumatičara grada Zagreba (1982.), koje pod njegovim vodstvom 1992. prerasta u Hrvatsku ligu protiv re-

umatizma (1992.), na čijem je čelu od osnutka do umirovljenja, a potom je njezin počasni predsjednik. Godine 1989. pokrenuo je časopis "Reuma" (prvih nekoliko godina pod nazivom Reumatičar"), namijenjen prvenstveno edukaciji i savjetima reumatskih bolesnika i potencijalnih bolesnika, čime, je, uz objavljivanje priručnika o pojedinim reumatskim bolestima, pridonio popularizaciji i svijesti o značenju reumatskih bolesti, uopće.

Profesora Ivu Jajića ćemo pamtitи по njegovoj velikoj ljubavi i djelima koje je ostavio u hrvatskoj reumatologiji i fizijatriji, ne samo u njezinoj organizaciji, razvitku i publicistici, nego i skrbi za reumatske bolesnike.

Na svemu tome mu od srca zahvaljujemo!

**prof.dr.sc. Simeon Grazio**

**12. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA  
12<sup>th</sup> ANNUAL CONGRESS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY**

**Zadar, 14.-17. listopada 2010.**

**Organizator**

Hrvatski liječnički zbor - Hrvatsko reumatološko društvo

**Organizacioni odbor**

*Predsjednica*

Đurđica Babić-Naglić

*Tajnik*

Goran Ivanišević

*Blagajnik*

Porin Perić

*Članovi*

Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Zrinka Jajić, Iva Žagar

**Mjesto održavanja i smještaj**

Zadar - Hotel Falkensteiner

**Teme**

**SKLERODERMIJA**

**NEFARMAKOLOŠKO LIJEĆENJE REUMATSKEH BOLESTI**

**ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA REUMATSKEH BOLESTI**

**SLOBODNA PRIOPĆENJA**

Sažetak (koji sadrži naslov rada na hrvatskom i engleskom jeziku, ime i prezime autora, naziv i adresu ustanove, kratki opis problema-svrhe rada, materijal i metodu, bitne rezultate po mogućnosti brojčano izražene i osnovne zaključke, kao i 3-5 ključnih riječi) na CD-u u Word formatu (do 25 redaka s po 80 znakova u svakom, uključujući razmake, sa slovima veličine 12 točaka, font Times New Roman) i jedan računalni ispis, molimo poslati najkasnije do 1. rujna 2010. na adresu:

prim.dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

ili na e-mail: g\_ivanisevic@hotmail.com

Kotizacija iznosi 500,00 kuna i uplaćuje se na račun u Zagrebačkoj banci d.d. Zagreb

Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb

kunski transakcijski račun br. 2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-25,

ili devizni žiro račun SWIFT: ZABAHR2X, IBAN: HR7423600001101214818 s pozivom na broj 268-25 sa svrhom doznake Zadar 2010. ili prilikom registracije u dane održavanja Kongresa.

Sudjelovanje na Kongresu boduje se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore!

**Obavijesti i dopisivanje**

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

tel.: (01) 2388171 (prof. Babić-Naglić)

tel.: (01) 2388166 (prim. Ivanišević)

tel.: (01) 2388173 (dr. Perić)

**Smještaj i prijevoz**

Atlantis travel

www.atlantis-travel.hr

tel.: (01) 4811155 (gđa. Mirjana Horvat)

**VAŽNO!**

Članarina za 2010. godinu iznosi 150,00 kuna i uplaćuje se na račun u Zagrebačkoj banci d.d. Zagreb  
Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb  
kunski transakcijski račun br. 2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-25,  
ili devizni žiro račun SWIFT: ZABAHR2X, IBAN: HR7423600001101214818 s pozivom na broj 268-25  
Umirovљeni liječnici su oslobođeni plaćanja članarine!