

REUMATIZAM

Volumen 57

Broj 2

Godina 2010.

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

ISSN 0374-1338

Izdavač - Publisher
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

REUMATIZAM

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

Urednici - Editors

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

Glavni i odgovorni urednik - Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

Urednički odbor - Editorial Board

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

Urednički savjet - Editorial Council

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

Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

UPUTE AUTORIMA

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

dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

g_ivanisevic@hotmail.com

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

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

Uvodnik i radovi mogu imati do 15, a ostali prilozi do 6 stranica. Treba pisati jasno i sažeto.

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

Magisterij/disertacija: Ivanišević G. *Procjena raširenosti upalnih bolesti u Hrvatskoj*. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1992:1-58.

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

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

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

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

Časopis REUMATIZAM se indeksira u *Index Medicus*.

REUMATIZAM

Volumen 57

Broj 2

Godina 2010.

DVANAESTI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Zadar, 14.-17. listopada 2010.

Organizator: *Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a*

Mjesto održavanja: *Hotel Falkensteiner, Zadar*

Organizacijski odbor

Predsjednica: *Đurđica Babić-Naglić*

Tajnik: *Goran Ivanišević*

Blagajnik: *Porin Perić*

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

Mjesni organizacijski odbor

Predsjednik: *Goran Ivanišević*

Tajnik: *Ivor Ivanišević*

Članica: *Kristina Kovač Durmiš*

SADRŽAJ

CONTENTS

PROGRAM	5	PROGRAMME
PREDAVANJE U SPOMEN DRAGE ČOPA		DRAGO ČOP MEMORIAL LECTURE
<i>Jadranka Morović-Vergles</i>		<i>Jadranka Morović-Vergles</i>
Kardiovaskularne bolesti i reumatoidni artritis	11	Cardiovascular diseases and rheumatoid arthritis
UVODNA PREDAVANJA		INTRODUCTORY LECTURES
<i>Đurđica Babić-Naglić</i>		<i>Đurđica Babić-Naglić</i>
Fizikalna terapija u reumatologiji	16	Physical therapy in rheumatology
<i>Božidar Ćurković</i>		<i>Božidar Ćurković</i>
Fizikalna terapija u reumatoidnom artritisu	22	Non-pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis
<i>Zoja Gnjidić</i>		<i>Zoja Gnjidić</i>
Fizikalna terapija osteoartrisa	26	Physical therapy in osteoarthritis
<i>Tonko Vlak</i>		<i>Tonko Vlak</i>
Načela rehabilitacije bolesnika sa spondiloartritisom	31	Spondyloarthritides: principles of rehabilitation
<i>Simeon Grazio</i>		<i>Simeon Grazio</i>
Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) i reumatske bolesti	39	The International classification of functioning, disability and health (ICF) and rheumatic diseases

<i>Marijana Pervan, Porin Perić</i> Ultrazvučna dijagnostika u bolestima sustava za kretanje	50	<i>Marijana Pervan, Porin Perić</i> Ultrasonography in locomotor system diseases
<i>Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić</i> Standardizirani ultrazvučni pregled ramena - normalan nalaz i prikaz osnovnih patoloških promjena	54	<i>Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić</i> Standardised ultrasound scanning of the shoulder - normal and basic pathological findings
<i>Nadica Laktašić-Žerjavić</i> Standardizirani ultrazvučni pregled lakta	62	<i>Nadica Laktašić-Žerjavić</i> Standardised ultrasound scanning of the elbow
<i>Porin Perić, Marijana Pervan</i> Dijagnostički ultrazvuk u području malih zglobova šaka i stopala s naglaskom na primjenu u ranom artritisu	68	<i>Porin Perić, Marijana Pervan</i> Diagnostic ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status and role of ultrasound in early arthritis
<i>Tomislav Nemčić, Porin Perić</i> Dijagnostički ultrazvuk kuka, koljena i gležnja	81	<i>Tomislav Nemčić, Porin Perić</i> Ultrasonography of the hip, knee and ankle
<i>Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić</i> Sistemska skleroza - uvodno predavanje	90	<i>Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić</i> Systemic sclerosis - introductory lecture
<i>Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić, Ana Pavić</i> Incidencija, prevalencija i klinička obilježja sistemske skleroze u Splitsko-dalmatinskoj županiji	94	<i>Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić, Ana Pavić</i> Incidence, prevalence and disease characteristics of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county
<i>Nada Čikeš</i> Oštećenje srca i plućna arterijska hipertenzija u bolesnika sa sistemskom sklerozom	99	<i>Nada Čikeš</i> Heart involvement and pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis
<i>Srđan Novak</i> Intersticijska bolest pluća (IBP) u sistemskoj sklerozi (SSc)	105	<i>Srđan Novak</i> Interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc)
<i>Jadranka Morović-Vergles, Melanie Ivana Čulo, Dušanka Martinović Kaliterna</i> Sklerodermijska bubrežna kriza	109	<i>Jadranka Morović-Vergles, Melanie Ivana Čulo, Dušanka Martinović Kaliterna</i> Scleroderma renal crisis
<i>Branimir Anić</i> Zahvaćanje probavnog sustava u bolesnika sa sustavnom sklerozom	112	<i>Branimir Anić</i> Gastrointestinal changes in patients with systemic sclerosis
<i>Višnja Prus</i> Digitalne ulceracije u sistemskoj sklerozi	115	<i>Višnja Prus</i> Digital ulcers in systemic sclerosis
<i>Laszlo Czirják</i> Clinical characteristics of scleroderma-like disorders	118	<i>Laszlo Czirják</i> Kliničke karakteristike sklerodermi sličnih poremećaja
<i>Nemanja Damjanov, Slavica Pavlov-Dolijanović, Maja Zlatanović</i> Capillaroscopy as a prognostic tool for the development of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon	119	<i>Nemanja Damjanov, Slavica Pavlov-Dolijanović, Maja Zlatanović</i> Kapilaroskopija kao prognostičko oruđe razvoja bolesti vezivnog tkiva u bolesnika s Raynaudovim fenomenom
SAŽECI	121	ABSTRACTS
SPONZORIRANA PRIOPĆENJA	151	SPONSORED COMMUNICATIONS
KAZALO AUTORA	165	INDEX OF AUTHORS
VIJESTI	167	NEWS

**DVANAESTI GODIŠNJI KONGRES
HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a**
Zadar, 14.-17. listopada 2010.

Četvrtak, 14. listopada 2010.

14:00-18:00 *Prijava sudionika*

18:15-18:45 *Simpozij - Pharma Swiss*
Moderator: Božidar Ćurković

Što možemo saznati iz registara bolesnika liječenih biološkim lijekovima?

Jadranka Morović-Vergles

SVRHA I CILJEVI PRAĆENJA BOLESNIKA KROZ REGISTRE
- OSVRT NA SIGURNOST BIOLOŠKIH LIJEKOVA

Srđan Novak

UČINKOVITOST BIOLOŠKIH LIJEKOVA PRAĆENA REGISTRIMA

19:00-19:15 *Otvorenje Kongresa*

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

Jadranka Morović-Vergles

KARDIOVASKULARNE BOLESTI I REUMATOIDNI ARTRITIS

20:30 *Domjenak*

Petak, 15. listopada 2010.

8:00-12:00 *Prijava sudionika*

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE U REUMATOLOGIJI

9:00-11:30 *Moderator: Đurđica Babić-Naglić*

Đurđica Babić-Naglić

FIZIKALNA TERAPIJA U REUMATOLOGIJI

Božidar Ćurković

FIZIKALNA TERAPIJA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Zoja Gnjidić

FIZIKALNA TERAPIJA OSTEOARTRITISA

Tonko Vlák

NAČELA REHABILITACIJE BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISOM

Simeon Grazio

MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA FUNKCIONIRANJA,
NESPOSOBNOSTI I ZDRAVLJA (ICF) I REUMATSKE BOLESTI

Kratka usmena priopćenja - najviše 5 minuta

P1 Vesna Budišin, Daria Vuger-Kovačić,

Dragica Vrabec-Matković, Tomislav Nemčić, Simeon Grazio

USPOREDBA UČINKOVITOSTI TERAPIJSKIH VJEŽBI NA SUHOM

S VJEŽBAMA U VODI NA STUPANJ BOLI I ONESPOSOBLJENOSTI ZBOG BOLI

U BOLESNIKA S KRONIČNOM KRIŽOBOLJOM

- P2 Senka Rendulić Slivar
ODGOĐENA MIŠIĆNA REAKCIJA NA VJEŽBU
- DOMS ILI/I BALNEOREAKCIJA?
- P3 Vlatka Matić, Goran Maričić, Melita Bahlen-Kramer
MOGUĆNOSTI PRIMJENE NAFTALANA U REUMATOIDNOM ARTRITISU
- P4 Božidar Egić, Kristina Potočki
MANUALNA MEDICINA U LIJEČENJU
“LEZIJE GORNJEG MOTORNOG NEURONA”
- PRIKAZ BOLESNIKA

12:00-13:30 *Simpoziji - MSD*

Moderator: Đurđica Babić-Naglić

Golimumab (Simponi®)

- prvi subkutani anti-TNF koji se primjenjuje jedanput mjesečno

Branimir Anić

GOLIMUMAB (SIMPONI®) U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Srđan Novak

GOLIMUMAB (SIMPONI®) U SPONDILOARTRITISIMA

Osteoporoza

Božidar Ćurković, Simeon Grazio

OSTEOPOROZA - KOLIKO JE BOLESNICI POZNAJU?

13:30-15:30 *Ručak*

16:00-18:00 *Prijava sudionika*

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA U BOLESTIMA SUSTAVA ZA KRETANJE

16:00-17:30 *Moderator: Porin Perić*

Marijana Pervan, Porin Perić

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA

U BOLESTIMA SUSTAVA ZA KRETANJE

Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić

STANDARDIZIRANI ULTRAZVUČNI PREGLED RAMENA

- NORMALAN NALAZ I PRIKAZ OSNOVNIH PATOLOŠKIH PROMJENA

Nadica Laktašić Žerjavić

STANDARDIZIRANI ULTRAZVUČNI PREGLED LAKTA

Porin Perić, Marijana Pervan

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK

U PODRUČJU MALIH ZGLOBOVA ŠAKA I STOPALA

S NAGLASKOM NA PRIMJENU U RANOM ARTRITISU

Tomislav Nemčić, Porin Perić

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK KUKA, KOLJENA I GLEŽNJA

Kratka usmena priopćenja - najviše 5 minuta

P5 Branko Markulinčić, Sonja Muraja

PRIKAZ ULTRAZVUČNIH NALAZA

I UČINKOVITOSTI FIZIKALNE TERAPIJE

U BOLESNIKA SA SINDROMOM BOLNOG RAMENA

17:30-18:30 *UZV radionica*

(ovisno o broju UZ aparata - broj sudionika do 30)

Sudjeluju:

Marijana Pervan, Nadica Laktašić Žerjavić, Porin Perić, Tomislav Nemčić,

Mislav Cerovec, Kristina Kovač Durmiš, Darija Granec

Subota, 16. listopada 2010.

8:00-10:00 *Prijava sudionika*

SISTEMSKA SKLEROZA

8:30-11:30 *Moderator: Dušanka Martinović Kaliterna*

Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić
SISTEMSKA SKLEROZA - UVODNO PREDAVANJE

Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić, Ana Pavić
INCIDENCIJA, PREVALENCIJA I KLINIČKA OBILJEŽJA
SISTEMSKE SKLEROZE U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

Nada Čikeš
OŠTEĆENJE SRCA I PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA
U BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Srđan Novak
INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA (IBP) U SISTEMSKOJ SKLEROZI (SSc)

Jadranka Morović-Vergles, Melanie Ivana Čulo, Duška Martinović-Kaliterna
SKLERODERMIJSKA BUBREŽNA KRIZA

Branimir Anić
ZAHVAĆANJE PROBAVNOG SUSTAVA
U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

Višnja Prus
DIGITALNE ULCERACIJE U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Laszlo Czirják
CLINICAL CHARACTERISTICS OF SCLERODERMA-LIKE DISORDERS

Nemanja Damjanov, Slavica Pavlov-Dolijanović, Maja Zlatanović
CAPILLAROSCOPY AS A PROGNOSTIC TOOL
FOR THE DEVELOPMENT OF CONNECTIVE TISSUE DISEASE
IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON

Kratka usmena priopćenja - najviše 5 minuta

P6 Suada Mulić, Drago Antić, Mario Križić, Nedima Kapidžić-Bašić,
Alma Hajdarović, Enisa Alić, Đani Hadžović, Senija Kuralić, Elmina Mulić
PROGRESIVNA SISTEMSKA SKLEROZA

- KONTINUIRANI DIJAGNOSTIČKI IZAZOV - PRIKAZ BOLESNIKA

P7 Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna, Damir Bonacin, Josipa Radić
ERADIKACIJA HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE
UMANJUJE AKTIVNOST SISTEMSKE SKLEROZE

P8 Marinko Artuković, Martina Janžeković
INTERSTICIJSKA PLUĆNA BOLEST U SISTEMSKOJ SKLEROZI
- NAŠA ISKUSTVA

P9 Sylejman Rexhepi, Mjellma Rexhepi, Vjollca Sahatçiu-Meka,
Argjend Tafaj, Remzi Izairi, Blerta Rexhepi
CLINICAL MANIFESTATIONS
OF PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS IN KOSOVA

12,00-13,30 *Simpoziji Roche*

12,00 **Ibandronat (Bonviva®) - liječenje osteoporoze - pogled unaprijed**

Tonko Vlasković
IBANDRONAT (BONVIVA®) - HRVATSKI MODEL

Darko Kaštelan
LIJEČENJE OSTEOPOROZE U BUDUĆNOSTI

12,30 **RA Simpozij: Individualni pristup u liječenju reumatoidnog artritisa**

Branimir Anić

ZA KOJE JE BOLESNIKE TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®)
ODGOVARAJUĆA TERAPIJA?

Đurđica Babić-Naglić

INHIBICIJA RADIOLOŠKE PROGRESIJE
- REZULTATI LITHE KLINIČKOG ISPITIVANJA

Srđan Novak

OPTIMALNO LIJEČENJE RITUKSIMABOM (MABTHERA®)
- INDIVIDUALNI PRISTUP

Jadranka Morović Vergles

SIGURNOST PRIMJENE RITUKSIMABA (MABTHERA®)

13,30-15,30 *Ručak*

15,30-16,00 *Sponzorirano predavanje - PharmaSwiss*

Simeon Grazio

TOPIČKA PRIMJENA DIKLOFENAKA (DICLO DUO® SPREJ 4%)
S POBOLJŠANIM UČINKOM

SLOBODNA PRIOPĆENJA

16,00-17,30 *Moderatori: Zoja Gnjidić, Miroslav Mayer*

Kratka usmena priopćenja - najviše 5 minuta

Reumatoidni artritis

P10 Vjollca Sahatçiu-Meka, Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-Kërliu,
Anton Kukeli, Mjellma Rexhepi

RADIOGRAPHIC FINDINGS
IN SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

P11 Nives Štiglić-Rogoznica, Doris Stamenković, Endi Radović,
Tea Schnurrer Luke-Vrbanić, Marija Rogoznica

PROMJENE VRATNE KRALJEŽNICE U REUMATOIDNOM ARTRITISU
- PRIKAZ BOLESNICE

P12 Tatjana Kehler, Vesna Pehar-Pećinović

REUMATOIDNI ARTRITIS I INFARKT MIOKARDA
- PRIKAZ BOLESNICE

P13 Daria Vuger-Kovačić, Denis Kovačić,

Vesna Budišin, Biserka Sliepčević, Zouhneir Bitar
EMOCIONALNE REAKCIJE

U OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

P14 Doris Stamenković, Nives Štiglić-Rogoznica,

Tea Schnurrer-Luke Vrbanić, Endi Radović
STILLOVA BOLEST ODRASLE DOBI - PRIKAZ BOLESNIKA

Psorijatički artritis

P15 Davor Štimac, Katarina Štingl, Porin Perić,

Renata Žunec, Božidar Ćurković, Zorana Grubić
MIKROSATELITI HLA (D6S248, D6S2674, D6S2811, D6S273)

I GEN HLA-B*27 U ETIOPATOGENEZI
PSORIJATIČNOG ARTRITISA U HRVATSKOJ POPULACIJI

P16 Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić

KVANTITATIVNA ANALIZA DIGITOPALMARNIH DERMATOGLIFA
U PEDESETORICE BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM SPONDILITISOM

Ostalo

- P17 Agneza Marija Kapović, Alenka Gagro, Jasminka Stepan, Aleksandra Bonevski, Gordana Jakovljević, Antonija Balenović, Tomislav Đapić
KRONIČNI REKURENTNI MULTIFOKALNI OSTEOMIJELITIS
U DVANAESTOGODIŠNJEG DJEČAKA
DIJAGNOSTICIRAN POMOĆU ¹⁸FDG-PET/CT-A - PRIKAZ BOLESNIKA
- P18 Frane Grubišić, Martina Pelosa, Igor Borić, Simeon Grazio
UDRUŽENOST ANKILOZANTNOG SPONDILITISA I URIČKOG ARTRITISA
- PRIKAZ BOLESNICE
- P19 Vesna Budišin, Dragica Vrabec-Matković, Radmila Belović-Ivanković, Višnja Milavac-Puretić
EOZINOFILNI FASCITIS - PRIKAZ BOLESNIKA
- P20 Vedrana Mužić, Ida Kovač, Miroslav Mayer, Ognjen Živković, Miroslav Jelić
PROBLEMI REUMATOLOŠKOG BOLESNIKA U PROTETIČKOJ REHABILITACIJI
- P21 Ana Aljinović, Mirka Jakšić, Sanjica Vlašić, Antun Jurinić, Marija Graberski Matasović
KRONIČNA VERTEBRALNA BOL KROZ MEĐUNARODNU KLASIFIKACIJU
FUNKCIONIRANJA, ONESPOSOBLJENJA I ZDRAVLJA
- P22 Tomislav Badel, Ladislav Krapac, Miljenko Marotti, Josipa Kern, Jadranka Keros:
LIJEČENJE POREMEĆAJA TEMPOROMANDIBULARNOGA ZGLOBA
FIZIKALNOM TERAPIJOM I TOPIČKIM KETOPROFENOM
- PRAĆENJE U PERIODU OD NAJMANJE 12 MJESECI
- P23 Tomislav Badel, Darko Bedek, Miljenko Marotti, Ivan Krolo, Dijana Podoreški
HONDROMATOZA TEMPOROMANDIBULARNOGA ZGLOBA
- PRIKAZ BOLESNICE S PREGLEDOM LITERATURE
- P24 Ivica Fotez
INTRAVENSKO LIJEČENJE OSTEOPOROZE - STANDARD DENZITOMETRIJE
- PRIKAZ BOLESNIKA
- P25 Zoja Gnjidić, Davorka Rosić
STRES ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA U POLIKLINIČKOJ SLUŽBI
- P26 Davorka Rosić, Rossana Čizmić, Nadica Škreb-Rakijašić, Zdenka Barišić, Zoja Gnjidić
USPOREDBA NEFARMAKOLOŠKOG LIJEČENJA POLINEUROPATIJA
U REUMATSKIM BOLESTIMA I DIJABETESU
- P27 Davorka Rosić, Nadica Škreb-Rakijašić, Rossana Čizmić, Zdenka Barišić
CERVIKOBRAHIJALNI SINDROM U BORELIOZI - PRIKAZ BOLESNIKA

18,00-19,00 *Simpozij - Sanofi Aventis*
Moderator: Đurđica Babić Naglić

Liječenje RA i PsA - osvrt na leflunomid (Arava®)

Branimir Anić

LIJEČENJE RA KLASIČNIM DMARD-OVIMA

Srđan Novak

RABBIT REGISTAR - KOMBINIRANO LIJEČENJE

Simeon Grazio

LEFLUNOMID (ARAVA®) U PsA

Duškanka Martinović Kaliterna

SIGURNOSNI PROFIL LEFLUNOMIDA (ARAVA®)

Božidar Ćurković

10 GODINA RISEDROKATA (ACTONEL®) U KLINIČKOJ PRAKSI

20,00 *Zajednička večera*

Nedjelja, 17. listopada 2010.

10,00-14,00 *Stručni izlet u Nin*

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

KARDIOVASKULARNE BOLESTI I REUMATOIDNI ARTRITIS CARDIOVASCULAR DISEASES AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles

*Rad je nastao iz projekta JMV "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu"
br. 198-1081874-0183 odobrenom od MZOS RH*

Sažetak

Morbiditet i mortalitet bolesnika od reumatoidnog artritisa (RA) je veći nego u općoj populaciji. RA je udružen s povećanim rizikom od kardiovaskularnih (KV) bolesti. Sve srčane strukture mogu biti zahvaćene tijekom trajanja RA. Reumatoidni artritis, zasebno, je rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti jednako kao hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest i drugo. Usprkos saznanju o

povećanom riziku za kardiovaskularne bolesti u bolesnika od RA i dalje je nedostatna pozornost posvećena pronalaženju i liječenju kardiovaskularnih komorbidnih stanja. Rano utvrđivanje KV rizičnih čimbenika te njihovo adekvatno zbrinjavanje i praćenje od izuzetne je važnosti u smanjenju KV bolesti. Također, i u cilju smanjenja KV rizika, neophodno je adekvatno liječenje artritisa.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, kardiovaskularni rizični čimbenici, ateroskleroza, endotelna funkcija, srce

Summary

Morbidity and mortality rates are higher in rheumatoid arthritis (RA) patients than in the general population. RA is associated with an increased risk of cardiovascular disease. All of the cardiac structures can be affected during the course of RA. Rheumatoid arthritis, per se, is a cardiovascular (CV) risk factor as arterial hypertension, dyslipidemia and diabetes etc. Al-

though the increased CV risk is acknowledged, limited attention is paid to detecting and managing CV comorbid conditions. Early identification, adequate CV risk management and ongoing monitoring of risk factors are mandatory to reduce the CV risk. Also, adequate control of arthritis disease activity is necessary to lower CV risk.

Keywords

rheumatoid arthritis, cardiovascular risk factor, atherosclerosis, endothelial dysfunction, heart

Povezanost između artritisa i bolesti srca prepoznata je prije mnogo godina. Neovisno jedan o drugome, David Pitcairn 1788. godine u studentskom predavanju skreće pozornost na čestu pojavu bolesti srca u reumatskih bolesnika, a godinu dana kasnije na sastanku liječničkog društva Edward Jenner izvještava o zahvaćenosti srca nakon akutne reumatske bolesti (1). Pisani trag o Pitcairnovom originalnom zapažanju potječe od njegovog prijatelja Mathew Bailliea u drugom izdanju djela *Morbid Anatomy* iz 1797. godine. Godine 1812.

William Wells prvi objavljuje klasični rad pod nazivom "Reumatizam srca" u kojem ističe udruženost artritisa i bolesti srca uz detaljne prikaze bolesnika (1).

Krajem 19. stoljeća razlučuje se akutni od kroničnog reumatizma, a početkom 20. stoljeća jasno se razaznaje da srce može biti zahvaćeno u obje bolesti i reumatskoj vrućici i reumatoidnom artritisu (1,2). Prvih godina 20. stoljeća za reumatsku vrućicu, tada najčešći oblik upalnog artritisa, nastaje i danas poznata izreka "da zglobove lizne, a srce ugrizne", dok se za reumatoidni artritis,

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kdb.hr

posebice u posljednjih dvadesetak godina, uočava da su kardiovaskularne i druge bolesti koje su posljedica ateroskleroze odgovorne za skraćenje životnog vijeka bolesnika, premda je upala i destrukcija zglobova odgovorna za invalidnost i smanjenu kvalitetu života.

Očekivano trajanje života bolesnika od RA kraće je za oko 3 do 18 godina (3). Epidemiološke studije jasno ukazuju da su morbiditet i mortalitet bolesnika od RA povećani u odnosu na opću populaciju (3,4). Danas su kardiovaskularne bolesti jedan od vodećih izvan-zglobnih uzroka morbiditeta i mortaliteta bolesnika od RA (4). RA je udružen s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom zbog povećane prevalencije komorbiditeta, primjerice infarkta miokarda, srčane dekompenzacije i moždanog udara. Relativni rizik (RR) za infarkt miokarda u žena koje boluju od RA u usporedbi s onima bez RA je oko 2,0 (4). Brojne studije upućuju da je bolest koronarnih arterija jedan od najčešćih uzroka smrti bolesnika od RA, a javlja se u mlađoj životnoj dobi u odnosu na opću populaciju (4). Prevalencija "tihog" infarkta miokarda i nagle smrti također je veća nego u općoj populaciji (4,5).

Tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici, uključujući muški spol, nasljeđe, dob, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, pušenje, nisu dostatni za objašnjenje učestalosti kardiovaskularnih bolesti u RA (6-8). Poznato je da je u bolesnika od RA ubrzan nastanak ateroskleroze. Nastanak ateroskleroze, koja se često razvija subklinički tijekom duljeg vremenskog razdoblja, povezan je s brojnim čimbenicima rizika uključujući i genetske, kao i životne navike. Prevladava mišljenje da je ubrzana ateroskleroza u RA posljedica kronične upale niskog intenziteta i oksidativnog stresa (9). Proces ateroskleroze započinje aktivacijom endotelnih stanica (9,10). Citokini oslobođeni primarnim upalnim procesom sinovije sustavnim djelovanjem neposredno aktiviraju/oštećuju endotelne stanice i pokreću proces aterogeneze u kojem se iz aktiviranih endotelnih stanica i makrofaga oslobađaju dodatne količine citokina i upalnih medijatora. Interleukin-6 (IL-6) u jetri pobuđuje sintezu bjelančevina akutne faze uključujući i C reaktivni protein (CRP) (11). CRP uz proupalne citokine aktivira/oštećuje endotelne stanice s brojnim učincima koje posreduje aktivirani NF- κ B sustav. Primjerice, aktivirani NF- κ B sustav potiskuje stvaranje dušičnog II oksida (NO), inducira sintezu proupalnih citokina (TNF- α , IL-1, IL-6 i drugih), endotelina 1, adhezijskih molekula, tkivnog čimbenika koagulacije, inhibitora plazminogen aktivatora 1 te inhibira preživljenje i diferencijaciju endotelnih progenitornih stanica koštane srži. Sve to rezultira stvaranjem aterosklerotskih plakova u kojima oštećene endotelne stanice i same stvaraju CRP. Poznato je da je i u općoj populaciji CRP nezavisni, nepovoljni prediktivni čimbenik za razvoj ate-

roskleroze i njenih komplikacija (10,11). Slobodni radikali kisika koji nastaju u upali posreduju pri aktivaciji/oštećenju endotela. Stvaranjem oksidacijskih proizvoda, prvenstveno oksid-LDL ali i drugih patobiokemijskih reaktanata, bitno doprinose oštećenju endotela i aterogenezi. S obzirom, da su u bolesnika s RA ustanovljeni pokazatelji oksidativnog stresa, pretpostavlja se da oksidativni stres sudjeluje u patogenezi tkivnih oštećenja u RA (9,10,12). U RA se javlja i insulinska rezistencija (13), vjerojatno kao posljedica povećane razine citokina (TNF- α , IL-2) i CRP, koja može sudjelovati u nastanku dislipidemije, endotelne disfunkcije i možebitnog prikrivenog metaboličkog sindroma.

Početno oštećenje endotela u RA uzrokuje endotelnu disfunkciju koja se očituje smanjenim ili paradoksnim odgovorom na vazodilatacijske podražaje (14). Endotelna disfunkcija može se utvrditi ultrazvučnim određenjem vazodilatacije posredovane protokom krvi - flow mediated vasodilatation (FMV) odnosno razinom asimetričnog dimetilarginina (ADMA) u plazmi (15). Brojni radovi objavljeni posljednjih godina upućuju da je razina ADMA u plazmi dobar marker endotelne disfunkcije (15). Nadalje, zadebljanje intime-medije karotidnih arterija (mjerjenje debljine je neinvazivno - ultrazvukom) smatra se ranim kliničkim markerom ateroskleroze, a transtorakalno ehokardiografsko određivanje koronarne rezerve uz primjenu adenzina ili dipiridamola visoko osjetljivim (>90%) markerom bolesti koronarnih žila (15). Stoga, Turiel i suradnici navode da je izuzetno važno u snižavanju rizika od kardiovaskularnih bolesti vršiti probir bolesnika od RA (koji nemaju simptoma i znakova kardiovaskularnih bolesti) na endotelnu disfunkciju i/ili oštećenje koronarne mikrocirkulacije te predlažu redovite neinvazivne UZV preglede, određivanje razine ADMA u plazmi i transtorakalno UZV određivanje koronarne rezerve kao rane markere funkcijskog kardiovaskularnog oštećenja (16). S obzirom da upala pospješuje razvoj ateroskleroze važno je u upalnim reumatskim bolestima smanjiti /potisnuti/ sistemsku upalu jer to može voditi poboljšanju kardiovaskularne prognoze. Čini se da je smirivanje upalnog procesa u RA primjenom bioloških lijekova (prvenstveno, anti TNF α lijekova) i/ili učinkovitih temeljnih lijekova povezana s usporednim smanjenjem rizika od kardiovaskularnih oštećenja.

Hipertenzija je kvantitativno najvažniji rizični čimbenik za kardiovaskularnu bolest, češći od pušenja, dislipidemije ili šećerne bolesti (17). Poznato je da hipertenzija povećava rizik od koronarne i cerebrovaskularne bolesti u općoj populaciji. Rizik za kardiovaskularne bolesti u općoj populaciji povećava se usporedo s povišenjem sistoličkog ili dijastoličkog krvnog tlaka, oko dvostruko za svakih 20/10 mmHg povišenja krvnog tlaka koji se javlja unutar raspona od 115-185/75-115 mm

Hg (18). U RA kronična, sistemska upala može voditi k povećanju krutosti stijenke krvnih žila (arterija), jednog od fizikalnih uzroka povišenog sistoličkog tlaka, što pruža potencijalnu vezu između upale i hipertenzije u ovoj bolesti. Dakle, smatra se da sistemska upala u RA vodi k oštećenju mikrocirkulacijske reaktivnosti, endotelnoj disfunkciji, povećanoj krutosti arterijskih stijenki i tako povećanju krvnog tlaka tj. hipertenziji. Lijekovi koji se često primjenjuju u bolesnika od RA (NSAR, koksibi, glukokortikoidi i neki temeljni lijekovi kao, primjerice leflunomid i ciklosporin) mogu, također, uzrokovati manja ili veća povišenja krvnog tlaka. Panopulus i suradnici (19) utvrdili su visoku prevalenciju (70%) arterijske hipertenzije u RA bolesnika, a značajan broj hipertenzivnih RA bolesnika u ovoj kohorti (35% muškaraca i 41% žena) nije bio dijagnosticiran te zbog toga niti liječen. Uprkos visokoj prevalenciji hipertenzije i važnosti njenih komplikacije, kontrola hipertenzije tj. liječenje daleko je od adekvatnog kako u općoj tako i u populaciji bolesnika od RA. Spoznaja da je optimalna antihipertenzivna terapija udružena sa smanjenjem pojave moždanog udara (40%), infarkta miokarda (20%) i srčanog zatajivanja (>50%) u općoj populaciji upućuje na važnost postizanja i održavanja optimalnih vrijednosti krvnog tlaka u svakoj populaciji, pa tako i u bolesnika od RA. Stoja je važno tražiti i adekvatno liječiti hipertenziju u bolesnika od RA. Panopulus i suradnici u svom istraživanju utvrdili su čimbenike koji mogu biti udruženi s hipertenzijom u RA: prijašnja navika pušenja, inzulinska rezistencija i dislipidemija.

Osim ishemične bolesti srca, srčana dekompenzacija je jedna od teških komplikacija u bolesnika od RA. U bolesnika od RA dvostruko je veći rizik za nastanak srčane dekompenzacije u odnosu na opću populaciju. Samo djelomično se to može objasniti tradicionalnim kardiovaskularnim čimbenicima (20). Čest nalaz u bolesnika od RA je i oštećenje dijastoličke funkcije lijeve klijetke (21-25). Visoka prevalencija dijastoličke disfunkcije nalazi se i u hipertenzivnih starijih bolesnika (26). U nekih bolesnika s dijastoličkom disfunkcijom također napreduje oštećenje sistoličke funkcije i može biti uzrokom smrti. Nedavne epidemiološke studije, ukazuju da prognoza bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem koji imaju urednu sistoličku funkciju nije uvijek bolja od bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem s oštećenom sistoličkom funkcijom. Poznato je da su hipertrofija miocita i fibroza miokarda važni adaptivni mehanizmi u odgovoru na povećani tlak punjenja u lijevom ventrikulu (26). Spoznaja da u osnovi povećane kardiovaskularne smrtnosti reumatskih bolesnika je srčano zatajenje uslijed, najčešće asimptomatske, dijastoličke disfunkcije potaknula je češće ehokardiografsko praćenje ovih bolesnika. U procjeni srčanih zbivanja u bolesnika od RA najčešće se primjenjuje transtorakalni ehokardiografski

pregled, a s pomoću doplera mitralnog utoka mjere se parametri dijastoličke funkcije. Još diskretnije smetnje u dijastoličkoj funkciji lijeve i desne srčane klijetke otkrivaju se primjenom tissue-dopler tehnike (TDI) (27). Nedavno istraživanje, Wislowske i suradnika, dijastoličke disfunkcije u 30 RA bolesnika konvencionalnom ehokardiografijom i TDI, utvrdilo je značajno veći indeks mase lijeve klijetke uz povećanu debljinu interventrikulskog septuma i značajno reducirane parametre dijastoličke funkcije u odnosu na kontrolnu skupinu. Utvrđena je i značajno niža istisna frakcija i veća učestalost valvularne bolesti u RA bolesnika bez povezanosti s reumatoidnim faktorom (28).

Sve strukture srca (valvule, perikard, provodni sustav, miokard, endokard, koronarne krvne žile) mogu biti zahvaćene tijekom reumatoidnog artritisa. Najčešće zahvaćena struktura srca u bolesnika od RA je perikard. Perikarditis, ovisno o dijagnostičkom postupku odnosno tehnici (UZV ili obdukcija) nalazi se u od 30 do 50% bolesnika (29). Klinički se, uglavnom, ne očituje (29). U oko 39% bolesnika od RA zahvaćene su valvule (30). Uobičajeno je samo jedna valvula zahvaćena (čvorići i fibroza listića) s posljedičnom insuficijencijom a izuzetno rijetko stenozom (30). Kardiomiopatije udružene s RA su etiološki raznolike. Amiloidoza je jedan od glavnih uzroka restriktivne kardiomiopatije (31). Srčane aritmije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika od RA, a posljedica su ishemijske miokarda, kroničnog vaskulitisa, plućne hipertenzije, miokarditisa, amiloidoze i dr.

S obzirom da se povećani kardiovaskularni mortalitet u RA (4,6) ne može objasniti samo uobičajenim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, prevladava mišljenje da je trajna sistemska upala glavni čimbenik ubrzanog ateroskleroze i posljedičnog kardiovaskularnog morbiditeta (7,8). Rizik kardiovaskularne smrtnosti povezuje se sa stupnjem aktivnosti reumatske bolesti, opsegom zglobnih oštećenja i izvanzglobnih zbivanja (32,33). Pozitivni serološki pokazatelji poput reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnih protutijela (ANA) češće se nalaze u bolesnika kojima su zahvaćeni i unutrašnji organi (33,34). Protutijela na cikličke citrulirane peptide (anti-CCP) serološki su marker visoko specifičan za RA i bolji predskazatelj bolesti zglobova. Gerli i suradnici su u 75 bolesnika od RA dokazali značajno veće vrijednosti debljine intime-medije karotidnih arterija u odnosu na kontrolnu skupinu i uočili povezanost anti-CCP protutijela s početnom aterosklerozom u reumatskoj bolesti (35). Stoga je i u cilju snižavanja kardiovaskularnog rizika važno i neophodno adekvatno liječenje reumatoidnog artritisa postizanjem remisije i/ili niske aktivnosti osnovne bolesti.

Zaključno treba naglasiti da je u bolesnika od RA povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju. Reumatoidni artritis je rizični

čimbenik za kardiovaskularne bolesti kao dijabetes, hipertenzija, dislipidemija i drugo. EULAR je 2009. godine dao preporuke za probir bolesnika s kardiovaskularnim rizikom te za njihovo praćenje i liječenje. Preporučuju se redoviti jednogodišnji pregledi bolesnika od RA s procjenom kardiovaskularnog rizika sukladno nacionalnim smjernicama, a kad se identificiraju kardiovaskularni rizični čimbenici bolesnici od RA trebaju biti i liječeni sukladno nacionalnim smjernicama. U cilju daljnjeg snižavanja rizika od kardiovaskularnih bolesti preporuča se agresivno liječenje (supresija upalnog procesa) osnove bolesti. Usprkos saznanju da bolesnici od RA imaju povećan rizik za kardiovaskularne bolesti i da-

lje je nedostatna pozornost usmjerena u pronalaženju i liječenju kardiovaskularnih komorbidnih stanja, primjerice, hipertenzije ili dislipidemije. Stoga je pronalaženje i utvrđivanje kardiovaskularnih rizičnih čimbenika te njihovo zbrinjavanje i praćenje od izuzetne važnosti. Jedan od prvih i nezaobilaznih principa u sprječavanju i liječenju je utvrđivanje i kontrola nad svim komponentama ukupnog kardiovaskularnog rizika koji uključuje i pušenje, tjelesnu aktivnost, tjelesnu težinu, prehranu te kontrolu krvnog tlaka. S obzirom na povezanost aktivnosti osnovne bolesti i kardiovaskularnih bolesti posebno je važno redovito i učestalo kontrolirati bolesnike i adekvatno liječiti osnovnu bolest.

Literatura

1. Bywaters EGL. The relation between heart and joint disease including "rheumatoid heart disease" and chronic post-rheumatic arthritis (type Jaccoud). *British Heart Journal* 1950;12:101-31.
2. Hart FD. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations. *British Medical Journal* 1969;3:131-6.
3. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1234-6.
4. Solomon DH, Krlson EW, Rimm EB. i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
5. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
6. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
7. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
8. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1403-05.
9. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
10. Morović-Vergles J. Kardiovaskularni poremećaji u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2008;2:53-6.
11. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004;117:499-507.
12. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-6.
13. Oncul O, Top C, Ozkan S, Cavuslu S, Danaci M. Serum interleukin 2 levels in patients with rheumatoid arthritis and correlation with insulin sensitivity. *J Int Med Res* 2002;30:386-90.
14. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;33:168-75.
15. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L. i sur. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Rev* 2009;8:281-6.
16. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Giannurco L, Giuffrida M. i sur. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Rev* 2010;9:414-8.
17. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S.
18. Panoulas VF, Holly J, Kitas GD. Six-step management of hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2008;3:21-35.
19. Panoulas VF, Douglas KMJ, Millionis HJ. i sur. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2007;46:1477-82.
20. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VI, Jacobsen SJ. i sur. Contribution of congestive heart failure and ischaemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60-7.
21. Corrao S, Salli L, Arnone S. i sur. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:253-6.
22. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A. i sur. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:227-9.

23. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J* 2007;48:537-42.
24. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22:84-8.
25. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-6.
26. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, Imaizumi T. Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005;28:483-490.
27. Yazici D, Tokay S, Aydin S. i sur. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27:647-50.
28. Wislowska M, Jaszyk B, Kochmanski M, Sypula S, Sztachman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28:513-9.
29. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990;69:81-91.
30. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clin Rheumatol* 1998;17:369-77.
31. Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23:193-8.
32. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:289-97.
33. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:179-80.
34. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgun Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006;39:961-5.
35. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724-5.

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

FIZIKALNA TERAPIJA U REUMATOLOGIJI PHYSICAL THERAPY IN RHEUMATOLOGY

Đurđica Babić-Naglić

Fizikalna terapija u reumatologiji: "djeluj lokalno, misli sistemski"
Farmakoterapija u reumatologiji: "djeluj sistemski, misli lokalno"

Sažetak

Reumatske bolesti su vodeći uzrok kronične nesposobnosti. Fizikalna terapija i rehabilitacija dio su strategije liječenja reumatskih bolesti sa ciljem održanja funkcije sustava za kretanje. Rano otkrivanje nesposobnosti omogućava efikasniju primjenu svih mjera fizijatrijskog liječenja. Vježbe su najvrijedniji oblik fizikalne terapije. Dugoročni efekt vježbi moguć je samo ako se postigne adherencija bolesnika za program. Upitnici aktivnosti

svakodnevnog života ocjenjuju funkcionalni status bolesnika, mogu biti vodič za planiranje rehabilitacijskog programa i pokazatelj djelotvornosti terapijske intervencije. Metode fizikalne i rehabilitacijske medicine navedene su u svim objavljenim smjernicama za liječenje reumatoidnog artritisa, spondiloartritisa, osteoartritisa, osteoporoze, kronične križobolje, kronične nemaligne boli i fibromijalgije kao dio složenog terapijskog pristupa.

Ključne riječi

reumatske bolesti, fizikalna terapija, rehabilitacija

Summary

Rheumatic diseases are the leading cause of chronic disability. Physical therapy and rehabilitation are an integral part of the strategy of treatment of rheumatic diseases in order to maintain the function of the musculoskeletal system. Early detection of disability provides a more efficient implementation of all measures of physiotherapy treatment. Exercises are the most important form of physiotherapy. Long-term effect of exercise is possible only if patients achieve adherence to

the program. Questionnaires activities of daily living assess functional status of patients, can be a guide for planning the rehabilitation program and indicator of the effectiveness of therapeutic intervention as well. Methods of physical therapy and rehabilitation are part of all published guidelines for the management of rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis, osteoporosis, chronic back pain, chronic non-malignant pain and fibromyalgia.

Keywords

rheumatic diseases, physical therapy, rehabilitation

Uvod

Reumatske bolesti su vodeći uzrok kronične nesposobnosti, a zbog ranog gubitka radne sposobnosti, direktnih i indirektnih troškova liječenja predstavljaju veliko gospodarstveno opterećenje za pojedinca, zdravstvena osiguranja i društvo u cjelini (1,2). Stoga je važ-

no maksimalno iskoristiti sva raspoloživa sredstva ne samo rane dijagnostike i rane farmakoterapije bolesti nego i rane detekcije nesposobnosti te pravovremeno primjeniti fizijatrijsko liječenje. Pitanje je čini li se dovoljno u prevenciji nesposobnosti i može li se ciljanim

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

e-mail: dnaglic@kbc-zagreb.hr

kliničkim traženjem disfunkcije poboljšati funkcionalni ishod u reumatskih bolesnika? Standardni reumatološki pregled sastoji se od općeg kliničkog pregleda, ocjene broja bolnih i otečenih zglobova dok je klinička ocjena funkcije zglobova u drugom planu. Etiološke terapije nema, a ono što nudi suvremena farmakoterapija je dobra kontrola upalne aktivnosti za nekoliko bolesti čime

Fizikalna terapija

Fizikalna terapija je primjena fizikalnog agensa i vježbi u svrhu ublažavanja boli, pripreme zgloba za pokret i što bržeg ostvarenja tog pokreta. Cilj fizikalne terapije je obnoviti funkciju organa za kretanje, a kretanje je osnovni atribut čovjeka, prema nekima prozvano 6. vitalnim znakom (3,4).

Na mjestu aplikacije fizikalne procedure mijenja se biofizikalnokemijski odnosi na lokalnoj razini (npr. zagrijavanjem tkiva povećava se ekstenzibilnost kolagenih vlakana i izaziva hiperemija, hlađenjem tkiva usporava se provodljivost živaca i izaziva vazokonstrikcija) koji izazivaju određeni klinički odgovor. Nanošenje nekog sredstva na tijelo je pasivni oblik liječenja koji je iznimno dobro prihvaćen od strane bolesnika i samo po sebi nije dovoljno za povratak funkcije, ali u kombinaciji s vježbama definitivno potpomaže proces oporavka. Fizikalna terapija je indicirana u svim reumatskim bolestima i liječenju kronične nemaligne boli.

Najčešći modaliteti fizikalne terapije koji se koriste u reumatologiji su termoterapijski (krioterapija, topli oblozi, ultrazvuk, kratki val, infracrvene zrake), elektroterapijski (niskofrekventne izmjenične struje, interferentne struje, magnetoterapija, elektrostimulacije, transkutana električna nervna stimulacija /TENS/ i laser) i balneoterapijski (peloidi, hidroterapija u termomineralnim vodama). Nema striktnih preporuka za određenu metodu, a odabir modaliteta ovisi o fazi bolesti, afinitetu liječnika i preferenciji bolesnika (5).

U akutnim stanjima bitno je djelovati analgetski pa većina propisuje krioterapiju, TENS, dijadinamske struje i laser, a u kroničnim stanjima prikladnije su termoterapijske procedure koje imaju relaksirajući učinak na tkiva. U pravilu se termoterapijsko sredstvo aplicira prije početka kineziterapije da se organizam pripremi za pokret (6,7,8).

Tradicionalno se pojam balneoterapije povezuje s reumatskim bolestima jer ranije nije bilo drugačijeg načina liječenja, a svima je nakon boravka u "toplicama" barem neko vrijeme "bolje". Bolesnici vjeruju u prirodne ljekovite činitelje ne pitajući se je li to medicinski i financijski opravdano. Za sada nema valjane potvrde relevantne djelotvornosti balneoterapije kao samostalnog ljekovitog sredstva (9).

Objavljeni su brojni radovi kojima je potvrđena učinkovitost svih spomenutih modaliteta iako su

se postiže bolji funkcionalni ishod. Ipak, mnogo je bolesnika s narušenom funkcijom sustava za kretanje i kroničnom boli. Ako se i mora dogoditi neka kontraktura važno ju je rano prepoznati i liječiti lokalnim mjerama da se održi funkcionalni opseg pokreta. Fizikalnom terapijom i rehabilitacijom ne liječi se patofiziološki proces, ali se može mijenjati funkcionalni ishod.

trajno prisutne zamjerke u smislu nedostatka čvrstih dokaza djelotvornosti pojedinih procedura zbog nezadovoljavajuće metodologije kliničkih istraživanja (10,11,12,13,14). Bez obzira na primjedbe, metode fizikalne terapije široko se primjenjuju diljem Svijeta u svim reumatološkim indikacijama.

Vježbe su kruna fizikalne terapije, a sve ostale procedure su u funkciji pripreme zgloba za aktivni pokret. Prema cilju, najvažnije su vježbe istezanja, povećanja opsega pokreta i snaženja mišića koje se mogu izvoditi pasivno, aktivno-potpomognuto (u suspenziji), aktivno i s otporom. Aerobne vježbe za očuvanje kardiorespiratorne i mišićne sposobnosti su opća preporuka za očuvanje zdravlja i trebaju biti dio svakog kineziterapijskog programa (15,16). Vježbama za ravnotežu postiže se svjesna kontrola položaja zgloba i tijela u prostoru, smanjuje rizik pada, poboljšava koordinacija i sigurnost pokreta.

U optimalnim okolnostima od vježbi se očekuje postići aktivni, bezbolni i svrsishodni pokret punog ili barem funkcionalnog opsega, podnošljiva tolerancija dnevnih aktivnosti i normalna mišićna snaga. Formalna fizikalna terapija ima funkciju edukacije bolesnika koji trajno mora nastaviti s programom vježbi. Adherencija bolesnika za vježbe i promjenu načina života veliki je terapijski izazov u sveobuhvatnoj skrbi bolesnika s kroničnom reumatskom bolesti (17,18).

Bilo koje nefarmakološko (isključujući kirurško) liječenje uobičajeno je u reumatologiji i bez rezerve prihvaćeno od strane gotovo svih bolesnika. Oko 99% bolesnika s osteoartritisom (OA) provodi neku vrstu nefarmakološkog liječenja iako samo 73% ima preporuku liječnika, a 97% bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) ima indikaciju i provodi nefarmakološko liječenje (19).

Radna terapija je specifičan oblik terapije u kojem se osoba uči izvođenju svakodnevnih radnji s ili bez pomagala, ortoza, proteza, longeta; s ili bez prilagodbe okoline. U reumatskih bolesti važno je rasterećiti aficirane zglobove i racionalizirati izvođenje dnevnih aktivnosti. Na početku RA ograničenje funkcije je posljedica upalne aktivnosti, a u kasnijim godinama razlog su kumulirana strukturna oštećenja organa za kretanje. Što je slabija kontrola upalne aktivnosti više je aficiranih zglobova, a morfološke promjene izraženije

i pogubnije za funkciju. U takvih bolesnika radnom terapijom može se rasteretiti aficirani zglob ili kompen-

zirati deficit tako da se radnja izvede na drugi način s istim rezultatom (20).

Rehabilitacija

Rehabilitacija je koncept temeljen na nizu koordiniranih postupaka usmjerenih prema bolesniku kojima se zbrinjavaju posljedice bolesti, potiče aktivnost i participacija bolesnika (21).

Bolesnik se maksimalno osposobljava, reaktivira, reintegrira, uči kako prihvatiti novonastalo stanje i kako što kvalitetnije živjeti sa svojim ograničenjem ili kroničnom bolesti. Aplikacija fizikalnog agensa samo je dio složene rehabilitacijske strategije.

Kada se zna da od reumatskih bolesti boluju sve dobne skupine među kojima su djeca i mlade osobe koje tek započinju produktivni životni vijek, a da su dijagnoza i terapija doživotne, tada je jasno da je klasični biomedicinski model nedostatan i da je bitno poštivati načela biopsihosocijalnog pristupa bolesniku s kroničnom bolešću što znači timski rad različitih profila stručnjaka. Takav pristup njeguje rehabilitacijska medicina jer respektira različite dimenzije zdravlja na biološkoj, individualnoj i socijalnoj razini (22,23,24).

Medicinska rehabilitacija provodi se multidisciplinarno i u užem smislu indicirana je u bolesnika koji imaju teža oštećenja, insuficijentnu funkciju i nesposobnost. Gubitak funkcije je posljedica reumatske bolesti koji može progredirati unatoč postignuća remisije bolesti i to zbog razvoja mišićne slabosti, kontraktura, inaktiviteta, depresije, gubitka samopouzdanja i radne nesposobnosti. Reumatološka rehabilitacija ima trostruku ulogu: liječenje strukturalnih oštećenja i disfunkcije (terapijska strategija), kompenzacija nastale nesposobnosti i ograničene participacije (rehabilitacijska strategija) i prevencija novih simptoma i nesposobnosti (preventivna strategija) (25).

Rehabilitacijski pregled bolesnika je evaluacija funkcije s aspekta liječnika i aspekta bolesnika. Aspekt liječnika znači objektivnu ocjenu aktivnosti i težine bolesti, stupnja strukturalnih promjena i komplikacija bolesti, klasični klinički pregled i ciljani pregled muskuloskeletnog sustava. Klinički pregled sustava za kretanje uključuje ocjenu posture i hoda, broja bolnih i otečenih zglobova, mjerenja opsega pokreta i mišićne snage. Kakav je utjecaj bolesti i okoline na život bolesnika ili kakav je doživljaj bolesnika može se saznati samo od njega samog. U tu svrhu primjenjuju se različiti generički i bolest specifični upitnici aktivnosti svakodnevnog života (ASŽ). Neki od njih zadiru u afektivnu i kognitivnu sferu osobe. Standardno se u reumatološkom kliničkom pregledu ispituje broj bolnih i otečenih zglobova i ispunjavaju upitnici kakvoće života što nije dovoljno za plan fizikalne terapije jer izostaje mjerenje opsega pokreta zglobova i ocjena mi-

šićne snage. Upitnici ASŽ su ogledalo funkcionalnog statusa i ne definiraju konkretan klinički problem koji se treba rješavati, a nisu ni dovoljno osjetljivi u početnim strukturalnim oštećenjima. Detaljnijim pregledom zglobova mogu se registrirati kontrakture ili instabilitet koji inicijalno ne predstavljaju veliki funkcionalni deficit i pravovremenom intervencijom mogu biti reverzibilne. Ako ograničenje pokreta perzistira dolazi do oštećenja svih zglobnih struktura, promjene su organske i ireverzibilne. Iznimno je važna kritična procjena uzroka lokalnog pogoršanja na nekom zglobov, je li to nagovještaj ukupnog pogoršanja sistemske bolesti ili je razlog u mehaničkoj leziji strukture zgloba, prenaprezanja, ozljede? Lokalni problem liječi se lokalnim, fizikalnim, ortopedskim i rehabilitacijskim mjerama, a egzacerbacija patofiziološkog procesa promjenom farmakoterapije.

Rehabilitacijski plan kreira se prema specifičnim potrebama pojedinca koje se određuju na temelju kliničkog pregleda i evaluacije funkcije, postavljanja dijagnoze i prognoze nesposobnosti. Bitno je konzistentno provoditi postavljeni program i redovito provjeravati učinak primijenjenih mjera. Osnovni članovi multidisciplinarnog rehabilitacijskog tima u reumatologiji su fizijatar, fizioterapeut, radni terapeut, medicinska sestra u rehabilitaciji, psiholog, socijalni radnik i ortotičar, a po potrebi se zovu druge specijalnosti. Bolesnik i njegova obitelj zauzimaju središnje mjesto i sve aktivnosti usmjerene su prema potrebama bolesnika.

Prema rehabilitacijskim standardima evaluacije funkcije u osnovne aktivnosti svrstane su: sposobnost kretanja, transport, transfer, osobna higijena, odijevanje, hranjenje, kontrola ambijenta, komunikacija, kognitivna i socijalna komponenta, rekreacija, vođenje kućanstva i posao. Ovi parametri dio su rehabilitacijskih upitnika za ocjenu nesposobnosti od kojih je napoznatiji Functional Independence Measure (FIM) koji respektira motornu i kognitivnu sferu. Primarno je kreiran za neurorehabilitacijske potrebe, a može se primijeniti i u drugim bolestima (26,27).

Brojni upitnici kvalitete života i opći generički upitnici koji se koriste u reumatologiji u svrhu ocjene funkcionalnog statusa i praćenja bolesnika, u rehabilitaciji imaju dvojak ulogu. S jedne strane nalažu rehabilitacijski prioritet izdavanjem najlošijih odgovora (npr. "ne može otvoriti već otvaranu staklenku" sugerira detaljniji klinički pregled i intenzivan rad s šakom), a s druge strane nakon tretmana pokazuju učinak intervencije. Najcitiraniji upitnik u reumatologiji je Health Assessment Questionnaire (HAQ) i među prvima kojim

se određuje stupanj nesposobnosti iz perspektive bolesnika (28). Obavezni je dio kliničkih ispitivanja kao parametar učinka terapije u RA i drugih bolesti. Rutinski bi se trebao primjenjivati u stacionarnim rehabilitacijskim ustanovama.

Razvojem moćne farmakoterapije za neke bolesti stacionarno rehabilitacijsko liječenje u toplicama izgubilo je onu "težinu" kakvu je imalo pred 20 i više godina. Hrvatska je zemlja bogata termomineralnim izvorima gdje su izgrađeni rehabilitacijski centri u kojima rade specijalizirani rehabilitacijski timovi uz sve prirodne prednosti podneblja. Prirodni faktor je u ovom slučaju samo luksuzni dodatak medicinskoj rehabilitaciji, a za konačni rezultat odgovorno je zalaganje tima i motivacija bolesnika.

Ni rehabilitacijska medicina u potpunosti ne zadovoljava zahtjeve medicine temeljene na dokazima jer je vrlo teško kreirati klinička istraživanja koja bi pouzdano potvrdila učinak i isplativost multidisciplinarnog rehabilitacijskog programa (29,30). Fizikalna i rehabilitacijska medicina su u funkciji tretmana pojedinca dok je medikamentna terapija u funkciji liječenja patofiziološkog procesa. Stoga je teško primijeniti iste kriterije evaluacije učinka u farmakoterapiji i rehabilitacijskim mjerama liječenja. Dakle, jedan od razloga je individualni pristup i program liječenja za svakog bolesnika, a drugi nedostatak dovoljno osjetljivog psihometrijskog instrumenta za ocjenu učinka tretmana. Ako se navede primjer RA i ocjene funkcionalnog statusa HAQ-om u kojem rezultat ovisi o aktivnosti RA, strukturnim oštećenjima i psihosocijalnim faktorima tada se varijablama vezanim za bolest (aktivnost, strukturno oštećenje, bol) može tumačiti 50% do 70% ishoda HAQ-a. Drugim riječima za funkciju je najvažnija kontrola bolesti što se postiže farmakološkim sredstvima i nameće se pitanje ima li prostora za rehabilitacijski program, a da bude relevantno za funkcionalni ishod. Mišićna snaga važna je za funkciju i u ukupnom rezultatu HAQ-a sudjeluje s 12%. S obzirom na ovako mali udio mišićne snage u funkcionalnom ishodu nepravedno je komparirati rezultate rehabilitacijskih i medikamentnih tretmana u RA tim više što nema niti adekvatnog načina te usporedbe (31,32). Kontrakura i bol zgloba značajno narušavaju normalnu funkciju muskuloskeletnog sustava. Nekoliko je radova koji evaluiraju udio kontrakura zglobova u ishodu HAQ-a. Aktivnost bolesti, bol, ekstenzija koljena i snaga stiska šake izdvojeni su kao najvažniji parametri funkcionalnog ishoda u skupini bolesnika s RA (33). U drugom istraživanju više od 300 bolesnika s RA bol i opseg pokreta zgloba presudni su za pojedine su-

bkomponente HAQ-a dok su radiološka oštećenja perifernih zglobova, broj bolnih i otečenih zglobova manje važna za ocjenu funkcije (34).

Svaki reumatolog trebao bi prepoznati potrebu za fizikalno-rehabilitacijskim postupcima i na vrijeme uputiti bolesnika na liječenje. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je osnovne rehabilitacijske pojmove koji su okosnica planiranja rehabilitacijskog programa sukladno funkcionalnom statusu i potrebama pojedinca. Kao što postoji Međunarodna klasifikacija bolesti tako postoji i Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) kojom se u šiframa izražava funkcionalna sposobnost pojedinca (21,35). U ovom broju Reumatizma Simeon Grazio detaljnije opisuje ICF i primjenu u reumatologiji. Ističe se povezanost posljedica bolesti na organizam (tjelesne funkcije i strukture), na funkcioniranje pojedinca u prostoru i životnim situacijama (aktivnost i participacija), a sve u kontekstu vanjskih faktora (materijalno okruženje, socijalna i kulturološka obilježja sredine) (36). Najvažnije reumatske bolesti su OA, RA i spondiloartritis (SpA) koje najviše narušavaju kakvoću života oboljelih. U RA i SpA danas je temeljno načelo liječenja rana dijagnoza bolesti, egzaktno postavljanje cilja liječenja, maksimalno korištenje konvencionalnih i bioloških lijekova uz redovito praćenje bolesnika i brza promjena terapije ako nije postignut zadani cilj. Ovom strategijom bitno je poboljšán ishod liječenja u više od 50% bolesnika sa spomenutim bolestima. Bez obzira na nedvojbenu djelotvornost bioloških lijekova na patofiziološki proces, u većine bolesnika nalazi se rezidualna aktivnost bolesti te radiološka i klinička ireverzibilna strukturna oštećenja aficiranih zglobnih mjesta, deformacije, kontrakture i instabilitet koji im ometaju normalnu funkciju i sposobnost za rad. Ove promjene zahtijevaju ciljano planiranu fizikalnu terapiju i trajan nadzor nad funkcionalnim statusom svih zglobova zbog prevencije sekundarne nesposobnosti što detaljnije elaboriraju Božidar Ćurković i Tonko Vlák (37,38).

Osteoartritis je degenerativna reumatska bolest za koju još nema etablirane diferentne terapije pa je farmakološko liječenje simptomatsko, a fizijatrijsko praktično trajni i najvažniji dio terapijske strategije (39).

Brojne nefarmakološke mjere liječenja od edukacije, samopomoći, spoznajno-bihevioralnih intervencija, fizikalna i radna terapija, balneoterapija te rehabilitacijski postupci navedeni su u gotovo svim objavljenim smjernicama za liječenje RA, SpA, OA, osteoporoze (OP), kronične križbolje i fibromijalgije (FM) kao dio složenog terapijskog pristupa (40-49).

Zaključak

U svim reumatskim bolestima fizijatrijsko-rehabilitacijski postupci imaju svoje mjesto kada bolesnici

imaju bol, ograničenje opsega pokreta, oslabljenu mišićnu snagu ili gubitak opće kondicije organizma. Rano

prepoznavanje disfunkcije organa za kretanje jednako je važno kao rana dijagnoza i farmakološka terapija re-

umatske bolesti. Pravovremenom nefarmakološkom intervencijom može se poboljšati funkcionalni ishod.

Literatura

1. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F. i sur. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol* 2000;53: 895-907.
2. Lacaille D. Arthritis and employment research: where are we? Where do we need to go? *J Rheumatol* 2005(Suppl);72:42-5.
3. Bierman AS. Functional status: the sixth vital sign. *J Gen Intern Med* 2001;16:785-6.
4. Fritz S, Lusardi M. White paper: "walking speed: the sixth vital sign". *J Geriatr Phys Ther* 2009; 32(2):2-5.
5. Denegar CR, Dougherty DR, Friedman JE. i sur. Preferences for heat, cold, or contrast in patients with knee osteoarthritis affect treatment response. *Clin Interv Aging* 2010;5:199-206.
6. Cetin N, Aytar A, Atalay A. i sur. Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knees: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;6:443-51.
7. Akyol Y, Durmus D, Alayli G. i sur. Does short-wave diathermy increase the effectiveness of isokinetic exercise on pain, function, knee muscle strength, quality of life, and depression in the patients with knee osteoarthritis? A randomized controlled clinical study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010, Jul 16. [Epub ahead of print]
8. Rattanachaiyanont M, Kuptniratsaikul V. No additional benefit of shortwave diathermy over exercise program for knee osteoarthritis in peri-/post-menopausal women: an equivalence trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;7:823-8.
9. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M. i sur. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000518. DOI: 10.1002/14651858.CD000518.
10. Harris GR, Susman JL. Managing musculoskeletal complaints with rehabilitation therapy: summary of the Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on musculoskeletal rehabilitation interventions. *J Fam Pract* 2002;12:1042-6.
11. Brosseau L, Welch V, Wells GA. i sur. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002049. DOI: 10.1002/14651858.CD002049.pub2.
12. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002822. DOI: 10.1002/14651858.CD002822.pub3.
13. Ozgönel L, Aytekin E, Durmuşoğlu G. A double-blind trial of clinical effects of therapeutic ultrasound in knee osteoarthritis. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:44-9.
14. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A. i sur. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther* 2008;88:123-36.
15. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM. i sur. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006853. DOI: 10.1002/14651858.CD006853.pub2.
16. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004376. DOI: 10.1002/14651858.CD004376.pub2.
17. Jordan JL, Holden MA, Mason EEJ. i sur. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD005956. DOI: 10.1002/14651858.CD005956.pub2.
18. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H. i sur; QUEST-RA Group. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum* 2008;59:42-50.
19. Li LC, Maetzel A, Pencharz JN. i sur; Community Hypertension and Arthritis Project (CHAP) Team. Use of mainstream nonpharmacologic treatment by patients with arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:203-9.
20. Macedo AM, Oakley SP, Panayi GS. i sur. Functional and work outcomes improve in patients with rheumatoid arthritis who receive targeted, comprehensive occupational therapy. *Arthritis Rheum* 2009;61:1522-30.
21. WHO. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. Geneva: World Health Organisation. 2001.
22. Ferrari R. The biopsychosocial model - a tool for rheumatologists. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:787-95.
23. Foster NE, Pincus T, Underwood MR. i sur. Understanding the process of care for musculoskeletal conditions - why a biomedical approach is inadequate. *Rheumatology* 2003;42:401-4.
24. Gilboe IM, Kvien TK, Husby G. Health status in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol* 1999;26:1694-700.

25. Stucki G. Rehabilitation medicine in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:132-3.
26. Keith RA, Granger CV, Hamilton BB. i sur. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil* 1987;1:6-18.
27. Deutsch A, Fiedler RC, Granger CV. i sur. The Uniform Data System for Medical Rehabilitation report of patients discharged from comprehensive medical rehabilitation programs in 1999. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:133-42.
28. Fries JF, Spitz P, Kraines G. i sur. Measurement of Patient Outcome in Arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-145.
29. Uhlig T, Finset A, Kvien TK. Effectiveness and cost-effectiveness of comprehensive rehabilitation programs. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:134-40.
30. Minor AM. Meeting the challenges of evidence-based rheumatology rehabilitation. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:130-1.
31. Stucki G. Understanding disability. *Ann Rheum Dis* 2003;62:289-90.
32. Stucki G, Bruhlman P, Stucki S. i sur. Isometric muscle strength is an indicator of self-reported physical functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:643-8.
33. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P. i sur. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:30-4.
34. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P. i sur. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:59-63.
35. Rauch A, Cieza A, Stucki G. How to apply the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008;44:329-42.
36. Grazio S. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) i reumatske bolesti. *Reumatizam* 2010;57:39-49.
37. Ćurković B. Fizikalna terapija u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2010;57:22-25.
38. Vlak T. Načela rehabilitacije bolesnika sa spondiloartritisom. *Reumatizam* 2010;57:31-38.
39. Gnjidić Z. Fizikalna terapija osteoartritisa. *Reumatizam* 2010;57:26-30.
40. 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 Cartilag* 2010;18:476-99.
41. 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.
42. CG59 Osteoarthritis: NICE guideline. 2008.
43. Altman RD. i sur. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-1915.
44. Combe B, Landewe R, Lukas C. i sur. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
45. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
46. Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H. i sur. PARE/EULAR patient initiative group. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1381-6.
47. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M. i sur. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
48. The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2010, NOF.org.
49. Chou R, Qaseem A, Snow V. i sur; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478-91.

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

FIZIKALNA TERAPIJA U REUMATOIDNOM ARTRITISU NON-PHARMACOLOGIC TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Božidar Ćurković

Sažetak

Nefarmakološki postupci su sastavni dio liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) predloženi u svim vodičima i preporukama. Bolesnici s reumatoidnim artritisom imaju bolove, ograničenu funkciju zglobova i

smanjenu kvalitetu života. Sve procedure fizikalne terapije propisuju se upravo s namjerom da smanje bol, poboljšaju funkciju i kvalitetu života bolesnika s RA. Općenito su sigurne za primjenu s malo nuspojava ili kontraindikacija.

Ključne riječi

fizikalna terapija, reumatoidni artritis, vježbe

Summary

Non-pharmacologic interventions are the part of comprehensive therapy of rheumatoid arthritis, proposed by all guidelines and recommendations. Patients with rheumatoid arthritis have pain, limited joint mobil-

ity, and impaired quality of life. Physical modalities are prescribed exactly with idea to diminish pain, improve joint mobility and quality of life. Physical procedures are generally safe and well tolerated.

Keywords

physical therapy, rheumatoid arthritis, exercises

Uvod

Zadnjih godina dogodili su se bitni pomaci u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa (RA). Rana dijagnoza i rano otpočeta primjena lijekova koji modificiraju bolest, glukokortikoida i bioloških lijekova nesporo je doprinijela boljoj kontroli bolesti, prognozi i ishodu. Cilj liječenja reumatoidnog artritisa je remisija koja se postiže u manjem broja bolesnika ili minimalna aktivnost bolesti koja se doseže u većem broja bolesnika. No još uvijek, značajan broj bolesnika s reumatoidnim artritisom ima relativno blago ali perzistirajuće aktivnu bolest što u većem ili manjem opsegu interferira s funkcionalnom sposobnošću i fizičkom aktivnošću (1). Bolesnici s RA su umorni, trpe bolove, imaju ograničenu funkciju zglobova, slabost mišića i smanjen aerobni kapacitet što značajno utječe na njihovo funkcioniranje odnosno kvalitetu života (2,3) pa su nefarmakološki postupci prepoznati kao sastavni dio kompleksnog liječenja bolesnika s RA (4-6).

U recentnih 10 preporuka za ostvarivanje cilja liječenja RA, sedma se odnosi na strukturne promjene i funkcionalni status koji u slučaju kontinuiranog pogoršanja bez obzira na postizanje minimalne aktivnosti bolesti zahtijeva promjenu terapijskog plana, čime se daje značaj nefarmakološkim postupcima za poboljšanje funkcionalnog statusa (7).

Nefarmakološko liječenje (fizikalna terapija) uključuje široki dijapazon modaliteta poput vježbi, fizikalnih procedura, ortoza, naprava za samopomoć etc. koje propisuju različiti profili stručnjaka u okviru multidisciplinarnog tima. I, dok, je primjena fizikalne terapije u etabliranom RA općenito prihvaćena, nemamo podataka o njenom učinku u ranom reumatoidnom artritisu. Pa ipak, ekstrapolacijom podataka iz etabliranog RA za pretpostaviti je da fizikalna terapija može imati pozitivne učinke na funkcionalni status pa je i preporučena u preporukama za za liječenje ranog RA (6). Nefarmakološke intervencije

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

kao dinamičke vježbe, radna terapija, i hidroterapija su dio kompleksnog liječenja RA. Fizikalna terapija je percipirana općenito kao metoda za smanjenje boli i poboljšanje funkcije. Rehabilitacijski gledano u liječenju RA ciljevi su: smanjiti bol, otekline, zakočenost i umor, prevenirati

Medicinske vježbe

Vježbe su najčešće propisivani modalitet fizikalne terapije. Vježbe su planirane, strukturirane i ponavljajuće aktivnosti za očuvanje funkcije i fizičke aktivnosti. Cilj provođenja vježbi u bolesnika s RA je restauracija, očuvanje ili poboljšanje opsega pokreta, snage, aerobnog kapaciteta i performansi specifičnih aktivnosti ili vještina. Podatci iz literature se uglavnom odnose na dinamičke vježbe dovoljnog intenziteta, trajanja i frekvencije da poboljšaju aerobni kapacitet i/ili mišićnu snagu a bez negativnih učinaka na aktivnost bolesti i radiološku progresiju (8). Iako nema standardiziranog programa dinamičkih vježbi za bolesnike s RA preporuča se postizanje 60% vrijednosti maksimalnog srčanog rada kroz 20 minuta barem 2 x tjedno da bi se postiglo poboljšanje mišićne snage i aerobnog kapaciteta (9). Ocjenu djelotvornosti vježbi teško je donijeti jer velik broj studija ima relativno malu snagu zaključivanja. Pa ipak, pozitivan učinak vježbi evidentiran je u svim vodičima, preporukama i sistematskim revijama (10). U metaanalizi 9 studija s visokim stupnjem pouzdanosti pokazano je da dinamičke vježbe poboljšavaju aerobni kapacitet i mišićnu snagu u bolesnika s RA. Učinak na funkcionalni kapacitet i radiološku progresiju nije jasno definiran (11). U drugoj metaanalizi 6 randomiziranih kontroliranih studija i 2 studije o hidrogimnastici evidentiran je pozitivan učinak regularnih aerobnih vježbi ili vježbi snaženja na funkcionalni status, bol, umor i kvalitetu života a nije opažen učinak na aktivnost bolesti (9). U dugotrajnoj studiji učinka vježbi u 70 bolesnika s RA propisane su vježbe s intenzitetom 50-70% od maksimalnih repeticija ili vježbe opsega pokreta. K tomu, svi su bolesnici bili potaknuti da rade aerobne aktivnosti 2-3 x tjedno. Suradljivost bolesnika bila je dobra i 62 bolesnika završila su studiju kroz 2 godine a čak 59 u trajanju od 5 godina. Rezultati pokazuju statistički značajno poboljšanje snage kvadricepsa, stiska šake, snage fleksora trupa i ekstenzora leđa. Nije bilo razlike

Fizikalne procedure

Rezultati o djelotvornosti fizikalnih procedura su kontradiktorni a k tomu i temeljeni na studijama, relativno, slabe kvalitete. Ne pomažu nam puno ni podatci iz sistematskih revija upravo zbog konfliktnih rezultata iz randomiziranih studija (17-24).

Termoterapija podrazumijeva aplikaciju topline ili hladnoće kako bi se promjenila temperatura kože ili zglobova, povećao protok krvi, metabolizam i ekstenzibilnost tkiva ili smanjio protok (vazokonstrikcija koju

deformacije, povećati opseg pokreta, poboljšati funkcionalni status, povećati mišićnu snagu, poboljšati mobilnost, povećati fizičku aktivnost i time kvalitetu života. Iako su dokazi za to relativno slabi činjenica je da bolesnici takve postupke vole i ocjenjuju ih djelotvornim.

u aktivnosti bolesti (DAS), funkcionalnom statusu (HAQ), ni radiološkoj progresiji (12).

Dvije metaanalize u razmaku od 10 godina koje su uključile 6 odnosno 8 studija (polovina dobre kvalitete) gdje su bolesnici vježbali pod nadzorom najmanje 2 x tjedno barem 20 minuta, duže od 6 tjedana, intenzitetom većim od 55% maksimalnog srčanog rada i/ili provodili vježbe snaženja s početnih 30-50% maksimalnih repeticija, pokazale su pozitivan učinak na aerobni kapacitet i mišićnu snagu kratkotrajnih i dugotrajnih vježbi. Vježbe u vodi imale su limitiran učinak na funkcionalnu sposobnost i aerobni kapacitet. Autori zaključuju da se aerobni trening i vježbe snaženja mogu preporučiti u svakodnevnoj praksi u bolesnika s RA (13,14).

Ottawa Panel (skupina neovisnih eksperata) na osnovi podataka iz literature (2280 potencijalnih članaka o vježbama u reumatskim bolestima, 90 relevantnih za RA i konačno 16 uključenih u analizu) zaključuje da su vježbe u RA korisne a klinički učinak prepoznat je u smanjenju boli, povećanju snage gornjih i donjih udova i funkcionalnog statusa. Programi vježbi manjeg intenziteta imaju bolji učinak u odnosu na vježbe jakog intenziteta (10) a skloniji su im i bolesnici i reumatolozi i fizioterapeuti (15).

Iako vježbe u RA imaju pozitivne učinke neaktivnost je još uvijek evidentna i relativno malo bolesnika s RA vježba regularno. Učestalost (3 ili više puta tjedno; 1-2 x tjedno; 1-2 x mjesečno; ili uopće ne) provođenja vježbi (više od 30 minuta s intenzitetom do skraćivanja daha ili pojave znojenja) ispitivana je, na osnovi upitnika, u 21 zemlji, u 5235 bolesnika iz 58 centara. Samo 13,8% bolesnika odgovorilo je da vježbaju 3 ili više puta tjedno. Većina bolesnika je fizički, regularno, neaktivna (80% u 7 zemalja, 60-80% u 12 zemalja i 45% i 29% u ostale 2 zemlje). Neaktivnost je češća u žena, starijoj dobi, pretiilih, nižeg obrazovanja, s komorbiditetom i višim stupnjem aktivnosti bolesti, bolovima i umorom (16).

slijedi vazodilatacija), smanjio metabolizam i neuralna provodljivost.

U metaanalizi 7 studija nije, međutim, nađen statistički značajan učinak toplih ili hladnih obloga, ni kriorapije na otekline, bolove ili funkciju u bolesnika s RA (17). Suprotno, nakon primjene kriorapije ili tople kupke registriran je učinak obje procedure na povišenje praga boli u bolesnika s RA. U 30 bolesnika s RA, naime, mjeren je prag boli uniformnim pritsikom na oda-

brani proksimalni interfalangealni zglob šake. Bolesnici s RA imaju manji prag boli od kontrole. Nakon primjene tople kupke ili kriomasaže prag boli bio je statistički značajno viši neposredno po aplikaciji a pozitivan učinak bio je održan kroz 60 minuta (18).

Elektroterapija je popularna među bolesnicima s muskuloskeletnim bolestima pa tako i u bolesnika s RA a predmnijeva aplikaciju vanjske energije za promjenu fizioloških procesa čime se smanjuje bol, upala i poboljšava funkcija (24).

Terapijski ultrazvuk frekvencije 0,5-5 MHz (najčešće 1MHz) proizvodi mehaničke vibracije unutar tkiva s termalnim i netermalnim učincima. Smanjuje bol, upalu, poboljšava protok krvi i metabolizam. U analizi 2 studije primjene ultrazvuka (na dorzalnu i palmarnu stranu šake) u RA nađen je statistički značajan učinak na povećanje snage stiska šake i u manjoj mjeri na druge ispitivane parametre (dorzalna fleksija, jutarnja zakočenost, broj bolnih i otečenih zglobova) (19). Transkutana električna nervna stimulacija (TENS) (primjenjuje se na više načina) dovodi do smanjenja boli što se, najčešće, objašnjava teorijom kontrole ulaza (stimulacija širokih mijeliniziranih A vlakana inhibira prolaz C vlaknima u dorzalnoj kolumni) ili djelovanjem na opioidni sustav. Analizom 3 studije o primjeni transkutane elek-

trične nervne stimulacije u reumatoidnom artritisu nađeni su kontradiktorni rezultati o učinku konvencionalnog ili akupunkturi sličnog TENS-a u odnosu na smanjenje boli, povećanje mišićne snage ili promjenu u aktivnosti bolesti (20). U 33 bolesnika s RA pokazano je smanjenje boli za više od 40% konvencionalnim ili akupunkturi sličnim TENSom (21). Laser niskog intenziteta je energija ekstremno čistog svjetlosnog snopa jedne valne dužine koja dovodi do fotokemijskih reakcija u stanicama i biomodulirajućih učinaka na tkiva. U metaanalizi 5 studija pokazano je da laser niskog intenziteta (LLLT) može biti djelotvoran, kratkoročno, za smanjenje boli (-1,10 na vizualnoj analognoj skali - VAS) i jutarnje zakočenosti (za -27,5 minuta) te povećati fleksibilnost prstiju šake (udaljenost jagodica-dlan) (22).

Usprkos poteškoćama u zaključivanju o djelotvornosti fizikalne terapije u bolesnika s reumatoidnim artritisom, "Ottawa Panel" sistematska revija sugerira da 1 ili više studija pokazuje klinički značajnu djelotvornost termoterapije i elektroterapije u bolesnika s RA (23). Autori zaključuju da usprkos manjku podataka iz literature postoje dobri dokazi za podupiranje primjene termoterapije, ultrazvuka, TENSa i lasera u tretmanu RA. Radi se o neinvazivnim metodama s malo nuspojava i kontraindikacija.

Zaštita zglobova i primjena ortoza

Preporuke za zaštitu zglobova i očuvanje energije su s ograničenim dokazima za pozitivne učinke na funkcionalnu sposobnost (25).

Kvaliteta života i participacija

Kvaliteta života je termin koji izražava zadovoljstvo koje proističe iz života, sreće i načina kako osoba sebe pronalazi unutar sustava vrijednosti. Najčešće korištene kategorije za procjenu kvalitete života u mišićnokoštanim bolestima su bolovi, funkcionalna nesposobnost, umor, mentalni poremećaji ali uz njih i dob i socioekonomski čimbenici kao zaposlenje, ekonomski status i edukacija

Ipak, bolovi se mogu značajno smanjiti a fizička funkcija poboljšati s primjenom ortoza za šake i stopala (12).

(26,27). Bolovi i funkcionalni status vodeći su parametri koji utječu na kvalitetu života bolesnika s reumatoidnim artritisom (28-30). U smanjenju boli i poboljšanju funkcije nezaobilazni su nefarmakološki postupci, shodno tome i poboljšanju kvalitete života i participaciji bolesnika s RA. Rehabilitacijski postupci provode se u RA upravo s idejom da se smanje bolovi i spriječi funkcionalni deficit.

Zaključak

Sve procedure fizikalne terapije propisuju se s namjerom da smanje bol, poboljšaju funkciju i kvalitetu života bolesnika s RA. Općenito su sigurne za primjenu s malo nuspojava ili kontraindikacija. Postoje dokazi da termote-

rapija, TENS, ultrazvuk i laser a nadalje vježbe mogu biti djelotvorni u bolesnika s RA. Fizikalna terapija u liječenju RA koristi holistički pristup i biopsihosocijalni model što u svojoj kompleksnosti daje općenito pozitivne učinke.

Literatura

1. Vliet Vlieland TPM. Non-drug care for RA - is the era of evidence-based practice approaching? *Rheumatology* 2007;46:1397-1404.

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

3. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I. et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:498-502.

4. American College of Rheumatology Subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for

the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.

5. Kennedy T, McCabe C, Struthers G. et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:553-556.

6. Combe B, Landewe R, Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: a report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.

7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637.

8. Vliet Vlieland TPM. Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol (Best Pract Res Clin Rheum)* 2003;17:847-861.

9. Oldfield V, Felson DT. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:353-359.

10. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Exercises in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. *Phys Ther* 2004;84:934-972.

11. Gaudin P, Leguen-Guegan S, Allenet B, Baillet A, Grange L, Juvin R. Is dynamic exercise beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:11-17.

12. Hakkinen A, Sokka T, Kautiainen H, Kotaniemi A, Hannonen P. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up. *Ann Rheum Dis* 2004;63:910-916.

13. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006853.

14. Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Br J Rheumatol* 1998;37:677-687.

15. Munneke M, de Jong Z, Zwinderman AH. et al. High intensity exercise or conventional exercise for patients with rheumatoid arthritis? Outcome expectations of patients, rheumatologists, and physiotherapists. *Ann Rheum Dis* 2004;63:804-808.

16. Sokka T, Hakkinen A, Kautiainen H. et al. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum* 2008;59:42-50.

17. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L. et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systemic review* 2002;CD 002826.

18. Curkovic B, Vitulic V, Babic Naglic D, Durrigl Th. The influence of heat and cold on the pain threshold in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993;52:289-291.

19. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V. et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;CD003787.

20. Brosseau L, Judd MG, Marchand S. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004377.

21. Grazio S, Grubišić F, Jajić Z. Comparison of standard and acupuncture methods of transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 2003;50:18-22.

22. Brosseau L, Welch V, Wells G. et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002049.

23. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P. et al. Ottawa panel evidence based clinical practice guidelines for electrotherapy and thermotherapy interventions in the management of rheumatoid arthritis. *Physical Therapy* 2004;8:1016-1043.

24. Hurley MV, Bearne LM. Non-exercise physical therapies for musculoskeletal conditions. *Best Practice Res Rheumatol* 2008;22:419-433.

25. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM. et al. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2002;47:672-685.

26. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. What outcomes from pharmacologic treatments are important to people with rheumatoid arthritis? Creating the basis of a patient core set. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:640-646.

27. Kiltz U, van der Heijde D. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S108-111.

28. Garip Y, Eser F, Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-009-1353-1.

29. Haroon N, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Impact of RA on quality of life. *Mod Rheumatol* 2007;17:290-295.

30. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA. et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 2005;60:1571-1582.

31. Felson, DT, Anderson, JJ, Boers, M. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-735.

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeve 3 • 10000 Zagreb

FIZIKALNA TERAPIJA OSTEOARTRITISA PHYSICAL THERAPY IN OSTEOARTHRITIS

Zoja Gnjiđić

Sažetak

Fizikalna terapija igra značajnu ulogu u kompleksnom liječenju reumatskih bolesnika sa ciljem smanjenja boli, otekline i održanja pokretljivosti zahvaćenih zglobova. Uz farmakološko liječenje, primjena različitih fizičkih agensa je temelj terapije. Fizikalna terapija u osteoartritisu je dio multimodalnog plana liječenja.

Princip primjene fizikalne terapije određen je temeljem preporuka struke te znanstvene utemeljenosti fizikalne medicine, sukladno strukturnom oštećenju i problemu funkcije. Sistematskim pregledom znanstvene literature i postupnika liječenja (2000.-2010.), identificirani su terapijski postupci za koje postoje čvrsti dokazi učinkovitosti u kliničkim istraživanjima.

Ključne riječi

osteoarthritis, fizikalna terapija, nefarmakološko liječenje

Summary

Physical therapy has an important role in treating rheumatic diseases; its goal is to reduced pain, swelling and to keep joints mobile. The properly manage osteoarthritis is nonpharmacological and pharmacological modalities. Physical therapy applied as a remedy for osteoarthritis is a part of multimodal therapy.

The basis for physical therapy management is determined by the recommendation of the physical therapeutic science and evidence-based medicine. When making a decision about application of different meth-

ods of treatment in physical therapy, it is important to correctly diagnose a structural transformation and functional problem. Systematic review of the scientific, evidence-based, international concensus recommendations for the management of the osteoarthritis published between 2000 and 2010 were identified high-quality evidence therapy practice that is efficient and effective in increasing movement capability function, and reduce pain, disability, medical intake and improved physical function for patients with osteoarthritis

Keywords

osteoarthritis, physical therapy, nonpharmacologic treatment

Uvod

Osteoarthritis (OA) je najčešća vrsta artritisa. To je klinički sindrom prezentiran zglobnom boli i različitim stupnjevima oštećenja funkcije te smanjenom kvalitetom života. OA je metabolički aktivan i dinamičan proces koji zahvaća sve zglobne strukture (hrskavicu, kost, sinoviju/kapsulu, ligamente i mišiće). To je proces aktivne razgradnje i reparacije hrskavice i subhondralne kosti potpomognuti sinovijalnom upalom. OA definiramo i kao lokalnu leziju zglobne hrskavice, kombiniranu s hipertrofičnom reakcijom (sklerozacija) u sub-

hondralnoj kosti, te stvaranjem nove kosti (osteofiti) na zglobnim marginama. Ključnu ulogu rizičnih čimbenika u tom procesu igraju: mehanički stres, biokemijski i genetski čimbenici. Genetski čimbenici na primjer hereditet u OA šaka, kukova ili koljena može predstavljati 40-60% rizika. Konstitucionalni čimbenici (dob, ženski spol, debljina, koštana gustoća), i biomehaničko opterećenje (ozljede, radno mjesto, rekreacija, smanjena mišićna snaga ili ligamentarna slabost), pogoduju nastanku OA.

prim.mr.sc. Zoja Gnjiđić

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeve 3 • 10000 Zagreb

Epidemiologija osteoartritisa

Prevalenciju OA je teško utvrditi jer klinički simptomati kao bol i zakočenost ne moraju uvijek korespondirati sa strukturnim promjenama. Jednako tako ona varira i spram definicije OA. Simptomatski OA nije strogo povezan s dobi, ali učestalost OA raste s dobi.

Tablica. Prevalencija radioloških i simptomatskih promjena u osteoartritisu odraslih
Table. Prevalence of radiological and symptomatic changes in adult osteoarthritis

Zglob	Radiološke promjene	Simptomatski OA	Izvor
Koljena	25 %	13 %	Peat et al. 2001
Kuk	11 %	5 %	Croft et al. 1996
Šake	41 %	3 %	Wilder et al. 2006

Terapijski ciljevi osteoartritisa

Bol, zakočenost, smanjena funkcija i nesposobnost su temeljne kliničke odrednice u nefarmakološkom i neinvazivnom liječenju osteoartritisa (5). Upravo to su i ključni terapijski ciljevi koji uključuju: edukaciju, savjete za samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine, ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije (5). Zadnjih godina publiciran je niz međunarodnih preporuka i postupnika za liječenje osteoartritisa (6,7).

Ovaj pregledni članak pokušat će izdvojiti znanstveno dokazane principe i preporuke koji iz njih proizlaze i koji trebaju biti odrednice liječenja osteoartritisa primjenom fizikalne terapije kao dijela nefarmakološkog i neinvazivnog liječenja.

Vježbe, manualna terapija i fizička aktivnost

Vježbe

Vježbe su široko rasprostranjena metoda liječenja OA za smanjenje bola i povećanje opsega pokreta. Vježbe i fizička aktivnost mogu obuhvaćati ciljano jedan zglob/zglobove ili usmjerena ka općem poboljšanju zdravlja i funkcije te ukupnog zadovoljstva. Fizička aktivnost uključuje brojne intervencije kao što su vožnja bicikla, hodanje, trčanje i mnoge druge.

Vježbe - ciljane medicinska gimnastika na podlozi ili u bazenu, općenito imaju povoljan učinak. Vježbe na podlozi (najbolje proučene vježbe jačanja mišića natkoljenice), smanjuju bol i poboljšaju psihofizičku sposobnost (10), izdržljivost, balans i koordinaciju u OA koljena. Većina studija prati učinak vježbanja u OA koljena ili kukova ili nespecifične križobolje. Dokazan je pozitivan učinak u onih s OA koljena, dok su podatci za kuk nedostadni.

U studijama se uspoređuju različiti tipovi vježbi, vježbe na podlozi ili bazenu, a kontrolnu skupinu obično čine oni koji ne vježbaju (10), ili u kombinaciji s ultrazvukom (11), ili učinci dugotrajnog vježbanja spram

OA koljena je klinički najčešći oblik OA, pa se javlja u 240/100 000 osoba godišnje, prema OA šaka 100/100 000 godišnje ili 88/100 000 osoba godišnje ima OA kuka (1). Spol igra značajnu ulogu u simptomatskoj i radiološkoj pojavnosti OA, pa je tako OA koljena češći u žena nego muškaraca (radiološka pojavnost slična), dok je kuk češće zahvaćen u žena. U dobi iznad 70 godina prevalencija radioloških promjena OA šaka je u 90% žena i 8% muškaraca (1).

Tablica pokazuje da se radiološke promjene koljena nalaze u 25% odraslih, a samo 13% ima simptomatsku bolest (2), u OA kuka radiološke promjene nalazimo u 11% odraslih, a 5% ima i simptome bolesti (3), dok 41% odraslih ima radiološki OA šaka, a samo 3% simptomatsku bolest (4).

Liječenje treba biti prilagođeno pojedinom bolesniku i zahvaćenom zglobu, a ocjenu učinka liječenja treba pratiti bolest specifičnim instrumentima za OA (najčešće se koristi WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) (8) i Lequesneov algofunkcijski upitnik (9), zatim testom hoda, dok strukturna oštećenja mjerimo jačinom bola, opsegom pokreta zahvaćenog zgloba, mišićnom snagom. Pritom valja obuhvatiti i socijalne aktivnosti, mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, posla i slobodnih aktivnosti te mogućnost samozbrinjavanja. Tek uvidom u sve elemente i kompleksnim i multimodalnim liječenjem možemo govoriti o stvarnom učinku liječenja.

farmakološkog liječenja (12), bilo kombinacija različitih tipova vježbi (13).

Pozitivni učinci vježbi bili su u smislu smanjenja boli i poboljšanja funkcije (mišićne snage, opsega pokreta i ravnoteže). Pozitivni učinci se gube vremenom (6-18 mjeseci). Nije se našao dugotrajan klinički značajan učinak nakon prestanka vježbanja, na bol i fizičku funkciju u bolesnika s OA koljena (10,11). U usporedbi dugotrajnog vježbanja u bolesnika u kojih je dobra suradljivost, a vježbanje nastavlja i kod kuće, dokazan je dugotrajan pozitivan učinak vježbanja na bol i funkciju, i bio je usporediv s učinkom uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova ali bez nuspojava koji prate farmakološko liječenje (7,12). Prednost vježbanja i pozitivan učinak bio je veći u onih koji su reducirali prekomjernu tjelesnu težinu (11,12). Vježbe su uključivale aerobne vježbe (na primjer hodanje, vožnja bicikla, plivanje), vježbe jačanja, istežanja i snaženja, vježbe kod kuće, aerobne vježbe s opterećenjem. Ne postoji opći konsenzus koji je od programa vježbanja optimalan za koje patološko stanje, a prema rezultatima vježbe snaženja smanjuju bol u kuku, a dobar

učinak su pokazale i vježbe u vodi za OA kuka (13,14,15). Pozitivan učinak hidrokineziterapije nalazi se u OA kuka, koljena, iako su rezultati nekonzistentni (15,19).

Sistematskim pregledom literature možemo zaključiti da su vježbe temelj terapije u onih s OA, a pri odabiru moramo imati na umu: dob, komorbiditet, jačinu bola i nesposobnost. Pozitivan klinički učinak dokazan je na bol, pokretljivost, smanjenu potrebu za lijekovima i poboljšanje fizičke funkcije u onih s OA koljena (11,12,13,15). Slične kvalitetne klinički pozitivne ili dugoročne učinke nije se našlo u OA šaka ili kukova (14). Učinci ovise i o bolesnikovim potrebama, razumijeva-

nju, motiviranosti i dostupnosti. Tijekom vježbanja nije zabilježena nuspojava ili neželjeno zbivanje.

Manualna terapija

Većina studija prati učinke manualne terapije uz druge terapije na primjer uz vježbe (14,15,16). Hoeksma i sur. (15) nalaze visoku učinkovitost manualne terapije uz vježbe. Manualna terapija uključuje tehnike istezanja skraćene muskulature oko zgloba (kuk), manualnu trakciju, manipulaciju i ona predstavlja važan terapijski modalitet za specifične znakove i simptome primjenom specifičnih manualnih tehnika, poglavito u onih s OA kuka (15).

Elektroterapije

Elektroterapija i elektrofiziološki agensi uključuju kratkovalnu dijatermiju pulzirajuće elektromagnetsko polje), interferentne struje, laser, transkutano električnu nervnu stimulaciju (TENS), i ultrazvuk. Sve one se koriste za smanjenje simptoma i znakova bolesti (bol, bolna osjetljivost okidačkih točaka ili otekline). Ovi modaliteti u tretirano tkivo dovode do fizičkih promjena koje su rezultat termičkih i netermičkih učinaka.

UZV, laser i pulzirajuća elektromagnetska energija imaju čvrste dokaze za dobru kliničku učinkovitost na male zglobove (npr. šaka, stopala), dok su za druge zglobove potrebni novi čvrsti dokazi učinkovitosti (19).

Za ostale elektroterapije, koje najčešće imaju analgetski učinak, na žalost postoji vrlo mali broj visokokvalitetnih kliničkih studija o učincima u OA (osim u vratbolji i križbolji).

Ultrazvuk terapijski (UZV)

Učinak UZV prati se kroz termički i netermički učinak (17). Primjenom UZV povisuje se prag za bol i smanjuje percepcija bola. Terapijski UZV nije pokazao klinički značajnu prednost prema placebo ili drugim elektroterapijama u OA koljena i kuka (18,25). Ipak nisu sva istraživanja pokazala takav rezultat. Tako najnoviji sistematski pregledi u randomiziranim kontroliranim studijama daju prednost primjeni UZV na poboljšanje fizičke funkcije, mogućeg oporavka hrskavice i smanjenju bola u OA koljena (30).

Akupunktura/elektroakupunktura

Björdal i sur. (25) u sistematskom pregledu i meta-analizom studija, pokazuju da (elektro)akupunktura dovodi do kratkotrajnog oslobađanja bola (oko 24 sata), u bolesnika u svim stadijima OA, dok postoje umjereni dokazi o učinkovitosti manualne akupunkture u oslo-

Laser

Laser terapija se koristi za smanjenje boli u OA. U usporedbi s placebom, laser ima bolji analgetski učinak u OA koljena ili temporomandibularnog zgloba (21,22). Ipak, nema čvrstih dokaza niti relevantne učinkovitosti primjene laser terapije na bol ili pokretljivost u OA bilo koje lokalizacije (7,19,20,21,25). Postoje dokazi o učinkovitosti lasera po akupunkturnim točkama koji reduciraju bol i oteklinu u OA (22).

Magnetoterapija

Magnetoterapija (pulzirajuća elektromagnetska energija), koristi se za smanjenje boli, poboljšanje fizičke funkcije i smanjenje zakočenosti u različitim stadijima bolesti u OA ima ograničeno dugotrajno učinkovito djelovanje. U OA koljena, učinak traje oko 6 tjedana nakon terapije (25,26), dok za kliničke učinke u OA šaka i kukova ima premalo visoko kvalitetnih kliničkih studija, pa su potrebna daljnja kvalitetna istraživanja da bismo definirali učinkovitost. U OA koljena primjena magnetoterapije dovela je do značajnog smanjenja boli, poboljšanja fizičke funkcije i brzine hoda (25,26).

TENS

TENS (transkutana električna živčana stimulacija) najčešće se koristi za smanjenje bola u OA. Za primjenu TENS-a postoje čvrsti dokazi učinkovitosti u bolesnika s OA koljena za oslobađanja boli (22,23). Učinak traje 2 do 4 tjedna (24), i može se primijeniti u svim fazama bolesti uz minimum kontraindikacija.

bađanju bola u OA koljena u odnosu na placebo grupu (26). Među nefarmakološke modalitete najčešće se izdvaja edukacija, medicinska gimnastika i elektroakupunktura kao klinički dokazane u oslobađanju boli u bolesnika s OA bilo koje lokalizacije (31).

Termoterapija

Od spoznaje o bolestima zglobova i mišića, učinkovito se primjenjuje toplina/hladnoća na zahvaćeni zglob. Načelno, krioterapija se preporuča za akutne oz-

ljede ili stanja, a toplina za kronična. Primjena hladnoće/topline uvriježena je u OA. Površinska ili dubinska metoda zagrijavanja (ultrazvuk, kratkovalna dijater-

mija) imaju dobar učinak na smanjenje mišićno-koštane boli (27). Primjena topline u kombinaciji s vježbama rezultira značajno većim smanjenjem boli (27). Sve studije o termoterapiji u osteoartritisu daju umjerenu prednost primjeni hladnoće nego topline u OA kolje-

Drugi postupci fizikalne terapije

Nema dovoljno klinički relevantnih dokaza i metodoloških nedostataka o učinkovitosti masaže, trakcije, magnetskih traka ili drugih modaliteta nefarmakološkog liječenja za osteoartritis bilo koje lokalizacije. Neposto-

Zaključak

Današnji zahtjevi za kliničkom medicinom temeljenom na dokazima i dobroj kliničkoj praksi moraju usmjeriti terapiju prema specifičnim znakovima i simptomima bolesti sa specifičnim terapijskim modalitetima.

Temeljem sistematskog pregleda znanstvene literature možemo zaključiti da optimalnu terapiju za OA treba prilagoditi osobi i zahvaćenom zglobu. Optimalna je kombinacija nefarmakoloških i farmakoloških modaliteta. U nefarmakološke modalitete koji su pokazali čvrste dokaze o učinkovitosti ubrajaju se: edukacija i samopomoć, vježbanje uz redovitu telefonsku dostupnost terapeuta, aerobne vježbe snaženja i vježbe u vodi s otporom uz redukciju tjelesne težine u onih s prekomjernom težinom. Dobru kliničku učinkovitost su pokaza-

Literatura

1. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:3-25.
2. Peat G, Croft P, Hay E. Clinical assessment of osteoarthritis patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:527-44.
3. Croft P. The occurrence of osteoarthritis outside Europe. *Ann Rheum Dis* 1996 Sep;55(9):661-4.
4. Wilder FV, Barrett JP, Farina EJ. Exercise and osteoarthritis: are we stopping too early? findings from the Clearwater Exercise Study. *J Aging Phys Act* 2006 Apr;14(2):169-80.
5. Babić-Naglić Đ. Nefarmakološko liječenje osteoartritisa. *Reumatizam* 2005;52:40-6.
6. 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.
7. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 Feb;16(2):137-62. Review.

na. Postoje nekonzistentni i umjereni dokazi o smanjenju bola u OA drugih lokalizacija, iako mehanizam još uvijek nije potpuno jasan (27,28). Prednost primjene ja da je postupak jeftin, siguran i lako se primjenjuje kod kuće (27,28,29).

janjem dovoljno uvjerljivih dokaza za njihovu primjenu u liječenju bolnih stanja i oštećene funkcije nije moguće donijeti kvalitetne zaključke i potrebne su nove studije koje bi razjasnile koji postupak treba primijeniti.

li termalni modaliteti, površinske termoterapije, potom TENS i (elektro)akupunktura, dok postoje umjereni ili kontradiktorni dokazi za primjenu drugih elektroterapijskih postupaka, zatim masaže, manualne terapije ili hidroterapije u liječenju i rehabilitaciji OA. Uz farmakološko liječenje primjena udloga, ortoza, ortopedske korektivne obuće kada je to indicirano, predstavlja temelje liječenja. Danas se prednost daje multidisciplinarnom pristupu liječenja korištenjem fizioloških, psiholoških i socijalnih odrednica.

Potrebno je više čvrstih dokaza o kliničkom riziku/učinkovitosti nekih terapijskih postupaka, koji se onda moraju dinamički korigirati u preporukama za prevenciju i liječenje bolesnika s osteoartritisom u svrhu racionalizacije nefarmakološkog liječenja OA.

8. 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.
9. 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;73(Suppl):1.
10. Huang MH, Lin YS, Lee CL. A comparison of various therapeutic exercises on the functional status patients with knee osteoarthritis. *Sem Arthritis Rheum* 2003;32:398-406.
11. Huang MH, Lin YS, Lee CL, Yang RC. Use of ultrasound to increase effectiveness of isokinetic exercise for knee osteoarthritis. *Aech Phys Med Rehabil* 2005;86:1545-51.
12. Barclay L, Vega CP. Better Adherence Improves Long-Term Exercise Therapy Outcome in osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1087-94.
13. Fransen M, McConnel S, Bell M. Therapeutic exercises for people with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *J Rheumatol* 2002;29:1737-45.

14. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises and manual therapy in the management of osteoarthritis. *Phys Ther* 2005 Sep;85(9):907-71. Review.
15. Hoeksma HL, Dekker J, Ronday K, Heering A, Van Der Lubbe N, Vel C, Ferdinand C, Breedveld FC, Van Den Ende CHM. Comparison of manual therapy and exercise therapy in osteoarthritis of the hip: A randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2004 Oct 15;51(5):722-9.
16. Moss P, Sluka K, Wright A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Man Ther* 2007 May;12(2):109-18. Epub 2006 Jun
17. Conaghan P, D'Agostino MA, Ravaud P, Baron G, Le Bars M, Grassi W, Martin-Mola E, Wakefield R, Brasseur JL, So A, Backhaus M, Malaise M, Burmester G, Schmidely N, Emery P, Dougados M. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: exploring decision rules for clinical utility. *Ann Rheum Dis* 2005 Dec;64(12):1710-4. Epub 2005 May 5.
18. Robinson VA, Brosseau L, Peterson J, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2005. Oxford:
19. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL, Ryder MG, Stang JM, Gohdes DD, Hutton JP, Henderson NE, Garber MB. 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 Dec;85(12):1301-17.
20. Low Level Laser therapy for treating osteoarthritis. Cochrane's Review. Brosseau L. 2004; <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266461>.
21. Low level Laser therapy for treating osteoarthritis. Reason for Withdrawal.2008. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002046/frame.html>
22. Brosseau L, Welch V, Wells G. et al. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2000;27:1961-1969.
23. Osiri M, Velch V, Brosseau L, Shea B. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD002823.
24. Brosseau L. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation for osteoarthritis of the lower extremities:a meta-analysis. *Phys Ther Rev* 2004;9:213-33.
25. DARE. Bjordal JM, Johnson M, Lopes-Martins RA. et al. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritis knee pain:a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE) 2009. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007;8:51.
26. Vavken P, Arrich F, Schuhfried O, Dorotka R. Effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in the management of osteoarthritis of the knee:a meta - analysis of randomised controlled trials. *J Rehabil Med* 2009;41:406-411.
27. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V. et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004522.
28. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Atzeni F, Canesi B. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35 (1suppl):1-10.
29. Jamtvedt G, Thuve KD, Cristie A. et al. Physical Therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: An Overview of Systematic Reviews. *Phys Ther* 2008;88:123-136.
30. Loyola-Sanches A, Richardson J, Macintyre NJ. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis.A systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010.
31. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S. et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis :part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99.

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

NAČELA REHABILITACIJE BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISOM SPONDYLOARTHRTIDES: PRINCIPLES OF REHABILITATION

Tonko Vlák

Sažetak

Spondiloartritisima (SpA) nazivamo skupinu heterogenih, po trajanju kroničnih, po tijeku progresivnih, upalnih reumatskih bolesti, gdje spadaju ankilozantni spondilitis (AS), reaktivni artritis, psorijatički artritis (PsA) i artritis povezani s upalnim crijevnim i očnim bolestima. Iako se radi o klinički, međusobno bitno različitim entitetima, ova velika skupina bolesti ima brojna zajednička klinička, funkcijska, radiološka i genetska obilježja, kojima se jasno razlikuje od ostalih upalnih reumatskih bolesti.

Jedan od najvažnijih pristupa liječenju bolesnika sa SpA jest medicinska rehabilitacija i praćenje njihovog funkcijskog statusa, budući da ove bolesti prate značajni funkcijski ispadi na aksijalnom skeletu i zahvaćenim zglobovima, dovodeći do značajne onesposobljenosti u svezi svih aktivnosti dnevnog življenja i brojnih profesionalnih aktivnosti.

Iako u svim važećim i prihvaćenim preporukama za liječenje SpA, od kojih su u populaciji najčešći AS i PsA, postoji obveza rehabilitacijskih tretmana i korištenje fizikalne terapije (kao oblika nefarmakološkog lije-

čenja), a svakodnevna praksa to uvelike i potvrđuje, vrlo malo je konkretnih i preciznih podataka o uspješnosti ovakvog liječenja u medicinskoj literaturi.

Metaanalize i opservacijske studije, koje evaluiraju rezultate malobrojnih randomiziranih, kontroliranih studija, spominju korištenje kineziterapijskih procedura, hidroterapije i balneoterapije u procesu liječenja i rehabilitacije bolesnika sa SpA, a njihovi rezultati nemaju snagu vjerodostojnosti dovoljnu za tumačenje i prihvaćanje takvih rezultata.

Dakle, medicinska rehabilitacija, koja se najčešće zasniva na kineziterapijskim modelima mora biti sastavni dio nefarmakološkog liječenja SpA, uz čitav niz ostalih procedura fizikalne terapije, koje imaju simptomatsko djelovanje, a značajno upotpunjuju korisno djelovanje medicinske gimnastike (ultrazvuk, krioterapija, elektroterapija, laser...), djelujući prije svega na povećanje funkcijskog kapaciteta lokomotornog statusa, uz obavezu češćeg znanstveno utemeljenog praćenja i evaluacije učinka nefarmakološkog liječenja.

Ključne riječi

spondiloartritis, nefarmakološko liječenje, rehabilitacija, fizikalna terapija

Summary

Spondyloarthritides (SpA) cover the group of heterogeneous inflammatory rheumatic diseases, being chronic by duration and progressive by development, including ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA).

Although it is a question of clinically different entities, this big group of rheumatic diseases has got numerous common clinical, functional, radiological and genetic features which make them different from the other inflammatory rheumatic diseases.

One of the most important approaches to the treatment of SpA patients is medical rehabilitation and mon-

itoring their functional status, as these diseases are followed by notable functional seizures on axial skeleton and affected joints, resulting in significant disabled conditions related to activities of daily living, quality of life and professional activities. Although in all valid and accepted recommendations for treatment of SpA, among which AS and PsA are most frequent, there is obligation to apply rehabilitation treatments (as a form of non pharmacological treatment) and everyday experiences testifies to that to large degree, but in medical literature there are few actual and precise data of such a treatment.

prof.dr.sc. Tonko Vlák
Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split
e-mail: tonko.vlak@st.t-com.hr

Meta-analyses and observation studies, evaluating the results of scarce randomized controlled studies, mention the application of kinesitherapeutic procedures, hydrotherapy and bath therapy in the process of treatment and rehabilitation of SpA patients, but their results don't have enough credibility for explanation and acceptance of such outcomes.

In conclusion, medical rehabilitation which is most frequently based on kinesitherapeutic models,

has to be an integral part of non pharmacological treatment of SpA, including all other procedures of physical therapy (ultrasound, cryotherapy, electrotherapy, laser) which have symptomatic effect and significantly complete useful impact of medical gymnastic, having major effects on the increase of functional capacity, with the obligation of more frequent, scientifically established monitoring and evaluation of non pharmacological treatment effect.

Keywords

spondyloarthritis, non pharmacological treatment, rehabilitation, physical therapy

Uvod

Spondiloarthritis (SpA) nazivamo skupinu, po karakteru heterogenih, po trajanju kroničnih, a po tijeku progresivnih, upalnih reumatskih bolesti, koje neselektivno, u različitim omjerima, zahvaćaju aksijalni skelet i periferne (i velike i male) zglobove (1,2). Tu spadaju slijedeće bolesti : ankilozantni spondilitis, psorijatički artritis, reaktivni artritis, artritis udružen sa upalnim bolestima crijeva (enteropatski artritis), SAPHO sindrom, nediferencirane i juvenilne spondiloartropatije.

Iako se radi o klinički, međusobno bitno različitim entitetima, ova velika skupina upalnih reumatskih bolesti ima brojna zajednička klinička, radiološka i genetska obilježja, kojima se jasno razlikuje od ostalih upalnih reumatskih bolesti (1,2,3). Upravo zbog toga se u svim klasifikacijama reumatskih bolesti, ova skupina

bolesti razmatra kao jedinstvena podgrupa, unutar koje opet postoje brojne podjele.

Sve one dijele brojne zajedničke kliničke karakteristike i funkcijske ispade, koji su izravna posljedica tih promjena. Iako ove bolesti često imaju jasno prepoznatljivu kliničku sliku, karakteriziranu specifičnim laboratorijskim nalazima (manje specifične promjene i manje korisne za proces ranog dijagnosticiranja u odnosu na reumatoidni artritis), kožnim promjenama, specifičnim promjenama na sluznicama i radiološkom progresijom, prepoznavanje pojedinih SpA iziskuje strpljenje u dijagnosticiranju kliničkog entiteta. Kao i u većini upalnih reumatskih bolesti i u SpA je usvojen čitav niz dijagnostičkih kriterija i postupnika, koji će olakšati postavljanje točne dijagnoze, a time i specifičnog terapijskog pri-

Tablica. Sličnost i razlike pojedinačnih SpA
Table. Clinical, functional, radiological and genetic similarity and diversity of SpA

	Ankilozantni spondilitis	Psorijatični artritis	Reaktivni artritis	Enteropatski artritis
Prevalencija	0,1 %	0,1 %	> 0,05 %	> 0,05 %
Muškarci : žene	3 : 1	1 : 1	9 : 1	1 : 1
Aksijalna upala - učestalost	100 %	20 %	20 %	15 %
Radiološke odlike				
- sakroileitis	bilateralni simetrični	unilateralni	unilateralni	bilateralni simetrični
- sinedzmofiti	marginalni	masivni	masivni	marginalni
Periferni artritis				
- učestalost	25 %	60 – 95 %	90 %	20 %
- distribucija	mono ili oligo artikularni	oligo ili poli artikularni	mono ili oligo artikularni	mono ili oligo artikularni
Zahvaćeni zglobovi	kuk, koljeno, gležanj	kuk, koljeno, gležanj	kuk, gležanj	kuk, gležanj
Učestalost uveitisa	30 %	15 %	15 – 20 %	5 %
Učestalost daktilitisa	nije tipično	25 %	30 – 50 %	nije tipično
Promjene na koži	nespecifične	psorijaza, oniholiza, rupice na noktima	oralne ulceracije, keratoderma blennorrhagica	erythema nodosum, pyoderma gangrenosum
HLA 27 pozitivan				
- ukupno	više od 90 %	40 %	50 – 80 %	30 %
- aksijalna bolest	90 %	50 %	90 %	50 %

stupa bolesniku sa SpA. Bez obzira na specifičnost i preciznost pojedinih kriterija, u praksi ih je često nespregnuto i teško primjenjivati, a donesen je i konsenzus da su ovakvi kriteriji ponekad prestrogi, jer postoji potreba za prihvaćanje mnogo šireg spektra simptoma ovih bolesti. Zbog toga je, u novije vrijeme, predložen, od strane European Spondyloarthritis Study Group (ESCG) i Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS), novi set kriterija za bolesnike sa SpA, koji se danas uobičajeno koriste (1,4).

Različitost i sličnost pojedinih bolesti iz ove velike skupine, koje obuhvaćaju neke epidemiološke podatke, kliničke manifestacije, raširenost i lokalizaciju promjena na zglobovima i ostalim organskim sustavima, prikazana je u tablici odakle je razvidno koliko su te bolesti, iako klinički neki puta vrlo slične, zapravo i bitno različite u svojim karakteristikama i zahvaćenosti lokomotornog sustava.

S aspekta funkcijskih ograničenja i učestalosti u populaciji, pa samim time i najzanimljivije bolesti u vezi s načelima rehabilitacije SpA te primjene pojedinih oblika fizikalne terapije, najkorisnije je razmatrati promjene koje su specifične za dvije bolesti iz ove velike skupine bolesti: AS i PsA. Brojne morfološke promjene imaju za posljedi-

cu i brojna funkcijska ograničenja u bolesnika, što se očituje u kliničkoj slici i dinamici razvoja onesposobljenosti. Spontani bolovi se u bolesnika sa SpA mogu pojaviti na hvatištu tetiva (entezitis). Bez obzira na njihovu lokalizaciju, oni predstavljaju dodatni funkcijski problem za bolesnike, praćen neugodnim i dugotrajnim bolom. Zbog svoje lokalizacije, neposredno ispod kože, dostupni su tretmanima brojnim oblicima fizikalne terapije.

Funkcijski gledano, za bolesnike s PsA, kontinuiranom progresijom bolesti dolazi i do značajnih funkcijskih ispada i na perifernim zglobovima, što dovodi do progresije onesposobljenosti i ovisnosti o drugim osobama, umanjujući mogućnost samozbrinjavanja i reducirajući profesionalne aktivnosti i aktivnosti dnevnog življenja (ADŽ). Postojanje pridruženih bolesti, karakteristično za SpA, kao što su bolesti očiju, urotrakta ili crijeva, u ovih bolesnika, samo još dodatno otežava njihovu narušenu funkciju i normalno življenje.

Terapijski postupci u liječenju bolesnika s AS i PsA su vrlo složeni, kako farmakološko, tako i nefarmakološko - funkcijsko liječenje. I za medikamentno i za funkcijsko liječenje, kao vrstu terapijskih postupaka, je od velike važnosti da postoji mogućnost praćenja i evaluacije uspješnosti liječenja i rehabilitacije.

Načela rehabilitacije i procjena ishoda liječenja

Načela rehabilitacije bolesnika sa SpA (5,6), od kojih su najčešći oni koji boluju od AS i PsA, pa će o njima i biti najviše pisano, sastoje se od: rehabilitacijskih modela utemeljenih na kineziterapiji; fizikalne terapije u širem smislu; edukacije bolesnika i obitelji; korištenja ortoza i pomagala.

Smisao liječenja i rehabilitacije svih reumatskih bolesti, pa tako i SpA, sastoji se u pokušaju zaustavlja-

nja patološkog procesa, vraćanja izgubljenih mogućnosti u svakodnevnim aktivnostima i povećanju funkcijskog kapaciteta narušenog statusa lokomotornog sustava. Dakle, cilj liječenja nije samo postizanje remisije bolesti ili njena supresija (u čemu nam danas najviše pomažu biološki lijekovi), nego i procjena kakvoće života, održavanje mogućnost samostalnog i kvalitetnog življenja, sa svim onim što takav način neovisnosti sobom nosi (5,7,8).

Rehabilitacijski modeli temeljeni na kineziterapiji

Brojni su postupci fizikalne medicine koje možemo koristiti u procesu liječenja i rehabilitacije reumatskih bolesti, ali najučinkovitiji funkcijski modeli se zasnivaju na kineziterapiji - liječenju pokretom. One bolesti koje najviše i najbrže dovode do funkcijske onesposobljenosti (AS i PsA), najkvalitetnije se rješavaju kineziterapijskim postupcima čime se smanjuje bol i povećava funkcija oboljelih zglobova ili kralježnice bolesnika sa SpA (5,6).

Poboljšanje funkcijskog statusa takvih bolesnika, koji se postiže specifičnim kineziterapijskim modelima ujedno je i mjera uspješnosti liječenja, jer je njima omogućeno poboljšanje kvalitete života. Time se pokazuje ispravnost pristupa u liječenju, indikator je uspješnosti i djelotvornosti liječenja, koje je individualno prilagođeno bolesniku. Često se ovakvim pristupom bitno popravlja i psihosocijalni status bolesnika, budući da su progresivne i kronične bolesti nerijetko izvor stalnih frustracija,

depresivnosti i gubitka samopouzdanja.

Individualnim pristupom, prilagodbom vježbi svakom bolesniku ponaosob (spol, dob, vrsta bolesti, zanimanje, veličina oštećenja), nakon napravljenih mjerenja i popunjavanja bolest - specifičnih upitnika, kineziterapijom se najviše može pomoći bolesnicima sa SpA, bez obzira o kojem se kliničkom entitetu radi i koji je dio lokomotornog sustava zahvaćen.

Budući da se pojedini (istovrsni) kineziterapijski modeli mogu primjenjivati u različitim (etiološki) reumatskim bolestima, uz manje prilagodbe tretmana, u nastavku će biti spomenuti oni najučinkovitiji, usmjereni na povećanje funkcijskog kapaciteta kralježnice i velikih zglobova, čime se poboljšava trenutni funkcijski ispad, ali i prevenira recidiv istog (5).

Najkorisnije je kada se u fazi egzacerbacije bolesti provode izometričke vježbe, koje su usmjerene na restituciju mišićne funkcije, njihovu kvalitetu i trofiku,

koja će u narednoj fazi rehabilitacije omogućiti kvalitetnije dinamičke vježbe - uz zaštitu zglobova, a ipak povećanje njihove funkcije (5,6). Intenzivne izotoničke vježbe, pak mogu pogoršati deformitete i oštećenja uzrokovana PsA, u slučaju postojanja strukturnih promjena na malim zglobovima koji nisu prepoznati ili su njihove uloge pogrešno procijenjene. Dinamičke vježbe u bolesnika sa SpA imaju za cilj povećati aerobnu sposobnost bolesnika, povećati mišićnu snagu na odabranom dijelu lokomotornog sustava, povećati opseg pokreta (ROM), a da se pri tome ne pogorša aktivnost bolesti i upala. Kako je bolesnike s AS i PsA teško motivirati, ako kod vježbanja ne isključimo bol, onda se s vježbama kombinira i NSAR i KS terapija, a ono o čemu treba voditi računa, je činjenica da bol mora nestati s prestankom vježbi. U slučaju da ista traje dulje od 2 sata po prestanku vježbi, nužno je razmišljati i o štetnom djelovanju istih te ih treba modificirati i u intenzitetu i u funkcijskom zadacima.

Postoji i bojazan da se u loše planiranih i programiranih vježbi, koje ne udovoljavaju naprijed rečenim načelima, dovede i do radiološki verificirane progresije bolesti s većim strukturnim oštećenjima zglobnih tijela, što onda automatski dovodi i do smanjenja postojeće funkcijske sposobnosti bolesnika. Takve vježbe tada treba ili modificirati ili dokinuti.

U načelu, najbolje je vježbati kada je medikamentna terapija najučinkovitija, kako je naprijed rečeno. Kada se bolesnik osjeća iscrpljenim, kada mu je opće stanje pogoršano, u izrazito anemičnih bolesnika, koji se brzo zamaraju, treba biti vrlo oprezan s planiranjem kineziterapijskih postupaka. Zato se kod aktivne bolesti, preporučaju kratkotrajni programi intenzivnog vježbanja, koji mogu obuhvatiti aktivnosti u trajanju po 30-45 minuta, kao što su dinamičke i izometričke vježbe s otporom 5 puta tjedno ili vožnja bicikla 3-4 puta tjedno. Za cilj kineziterapije (ili njenog modaliteta - radne terapije), najvažnije je postignutu restituciju pokreta što dulje očuvati, ugraditi je u neku od svrsishodnih radnji u ADŽ te nastojati edukacijom bolesnika održati funkcionalni opseg pokreta što dulje vremena. Pri tome je najvažnije izbjegavati prisilne i bolne položaje, rasteretiti bolni zglob te za ciljanu radnju odabrati u tom času najpogodniji zglob. Uz vježbanje koristiti različite modalitete fizikalne terapije usmjerene na bol, funkcijska pomagala i različite adaptacije u domu bolesnika.

Često se kao uvodna procedura fizikalne terapije, u rehabilitacijskom postupku bolesnika sa SpA, koristi neki od drugih oblika fizikalne terapije (termoprocedura, balneoterapija, hidroterapija, elektroterapija, ultra-

zvuk ili laser), a sve sa ciljem da se postigne dovoljna lokalna analgezija, koja će učinak kineziterapije dodatno pojačati. Bez obzira da li se radi o ciljanim vježbama za bilo koji segment kralježnice, korijenski zglob ili bolne enteze, svi ovi oblici fizikalne terapije svojim analgetskim i nespecifično podražajnim djelovanjima doprinose boljem učinku medicinskih vježbi. Uz to, oni često imaju i lokalni protuupalni učinak, koji dodatno poboljšava lokalni nalaz na zglobovima ili tetivnim pripojima.

Budući da ne postoje algoritmi u rehabilitacijskim postupcima, potrebno ih je osmišljavati tako da budu individualno prilagođeni svakom bolesniku i da imaju željenu učinkovitost. Osmišljavanjem rehabilitacijskih postupaka, povećava se funkcijski kapacitet pojedinih segmenata kralježnice, indeks disanja, opseg pokreta korijenskih i malih zglobova. Mjerenja opsega pokreta, indeksa sagitalne gibljivosti, ispunjavanje bolest-specifičnih upitnika, prije, tijekom i na kraju rehabilitacijskog perioda, obveza je koju moramo poštovati, ako želimo točno evaluirati učinkovitost rehabilitacijskog postupka (5,9).

Za bolesnike sa seronegativnim SpA, najvažnije je kvalitetno pozicioniranje bolesnika, koje će nam omogućiti da sve što tijekom dana dobijemo u radu s bolesnikom, ne izgubimo tijekom noći. Vježbe, koje za cilj imaju povećanje opsega pokreta, utemeljene su na načelima ekstenzijskih vježbi, budući da u ovih bolesnika prevladavaju fleksijske kontrakture velikih zglobova, ali i trupa zbog karakterističnih ankilozirajućih promjena na malim zglobovima kralježaka i kostovertebralnim zglobovima, pa bolesnik ima karakteristični skijaški stav (5,6). Ekstenzijske vježbe za trup, uz karakteristične vježbe disanja, koje su uvijek usmjerene i na istezanje m. pectoralis, povećanje inspiracijsko-ekspiracijske pomičnosti sveukupnog grudnog koša te onemogućavanje trbušnog disanja, imaju za cilj prevladavanje snage fleksora nad ekstenzorima i poboljšanje posture bolesnika uz povećanje funkcijskog kapaciteta pojedinih segmenata kralježnice, ali i ramena i kuka. Sprječavanje atrofije i hipotonije mišića, očuvanje respiratorne funkcije u bolesnika ponekad je od vitalne važnosti i u prevenciji respiratornih bolesti. Ukoliko postoje promjene na perifernim zglobovima, one se rješavaju po načelima liječenja i rehabilitacije perifernih zglobova u PsA ili sličnih bolesti.

U ovih bolesnika, kao i u svih ostalih reumatoloških bolesnika, najvažnija je redovitost vježbanja, dok sam intenzitet vježbanja pri tome nije toliko važan. Dapače, njega je potrebo mijenjati, prema općem stanju bolesnika, dnevnom ritmu boli i sveukupnim mogućnostima.

Kineziterapija

Cilj kineziterapije je održavanje pokretljivosti kralježnice, ispravno držanje, održavanje respiratorne

gibljivosti prsnog koša, poboljšanje držanja i održavanje funkcije zgloba (5,6). Sve se vježbe ovisno o ciljevi-

ma mogu podijeliti u nekoliko skupina te je važno odrediti početni položaj koji može biti: *ležeći* (koji zahtjeva najmanji potrošak energije, jer za održavanje takva položaja nije potreban rad mišića); *četveronožni stav* (zahtjeva nešto veći napor i on se najviše primjenjuje za mobilizaciju kralježnice); *sjedeći* (on je nešto naporniji, jer uključuje leđne i vratne mišiće da bi se održao taj položaj); *klečeći* (teži je); *stojeći* (najteži je); *viseći* (težak je, rijetko se koristi, jer za njegovo ostvarivanje potreban je znatan rad mišića i veliki potrošak energije i ispravno držanje).

Aktivnim pokretima i vježbanjem se održava neuromuskularna funkcija, stimulira se aktivnost mišića i zglobova, propriocepcija ostaje očuvana, zadržava se željena postura, kao i pokretljivost u oštećenim segmentima kralježnice. Sprječavanje atrofije i hipotonije mišića te očuvanje respiratorne pomičnosti grudnog koša je od velike važnosti. Pri tome se ne smije zaboraviti da učinkovitost bilo kojeg kinezioterapijskog programa ovisi o općem stanju bolesnika, aktivnosti bolesti, stupnju već postojećeg oštećenja i okolnih struktura. Nakon provedenog testiranja funkcijskog stanja bolesnika, odabiremo vrste opterećenja, trajanje, način primjene, početni položaj bolesnika i stupanj njegove aktivnosti pri vježbanju. Kineziterapije najviše od svih terapijskih procedura doprinosi očuvanju aktivnosti dnevnog življenja i radne sposobnosti bolesnika (5,6,9). Sve se vježbe u bolesnika sa SpA, ovisno o ciljevima, mogu podijeliti u nekoliko skupina.

Vježbe disanja

Vježbe disanja imaju osobitu važnost u bolesnika sa SpA, poglavito s AS. Provode se vježbe za disanje torakalnog tipa, kojima je cilj održavanja mobilnosti rebra ili usporenje okoštavanja kostovertebralnih i kostotransverzalnih zglobova. Izvode se popratno pri izvođenju svih ostalih vježbi, no neophodno je i njihovo ciljano izvođenje ležeći na leđima, pri čemu koljena i kukovi trebaju biti savijeni. Na taj način bolesnik odvaja trbušno disanje od torakalnog. Kod nastalog fenomena gumene lopte, bolesnik svojim rukama pruža otpor nadimanju trbuha, pokušavajući otkloniti nastanak abdominalnog disanja, a što se može napraviti i polaganjem vrećica s pijeskom ili pritiskom elastičnog pojasa na trbuh.

Vježbe disanja i ciljano jačanje pojedinih skupina mišića vezanih uz korijenske zglobove dodatno rasterećuje oštećenu kralježnicu, a mjerenje indeksa disanja ili spirometrijskim kontrolama, možemo i objektivizirati stvarnu učinkovitost takvih vježbi.

Vježbe za povećanje mobilnosti kralježnice

Provode se u vidu aktivnih ili potpomognutih dinamičkih vježbi na suhom ili u vodi.

Za vratnu kralježnicu karakteristične su asistirane vježbe s opreznom trakcijom, uz izvođenje svih pokreta

do granice bola, uz asistenciju fizioterapeuta, a provode se u sjedećem ili ležećem položaju. Vježbe za vratni dio kralježnice izvode samo bolesnici u kojih je radiološki isključena moguća atlasnoaksijalna dislokacija.

Kineziterapija je usmjerena i na jačanje trbušnih i leđnih mišića, radi poboljšanja kvalitete tih skupina mišića, učvršćenja fiziološkog korzeta i rasterećenja kralježnice, na kojoj postoji poremećena biomehanika i promjena fizioloških zakrivljenosti.

Zbog razvijanja torakalne kifoze, prednji grudni mišići se skraćuju, osobito m. pectoralisi pa se vježbama istezanja povećava njihova mobilnost, uz istovremeni respiracijski trening. Aplanirana lumbalna lordoza mijenja biomehaničke uvijete i u području zgloba kuka, pa se m. iliopsoas skraćuje, dovodeći pri tome kukove u laganu fleksijsku kontrakturu, uz kompenzatorni fleksijski položaj koljena. Zbog toga su i tu nužne vježbe istezanja skraćenih mekih struktura. U planiranju i programiranju kineziterapije, nužno je voditi računa o principima postupnosti i usmjerenosti opterećenja. Kineziterapija se provodi svakodnevno, ako je to moguće, jer se pokazalo da je puno korisniji kontinuitet vježbanja od intenziteta istog. Ako stanje bolesnika i bolest to dozvoljava, vježbanje treba ponoviti i više puta tijekom istog dana. Pri tome se najčešće ne ponavljaju iste vježbe, nego se one kombiniraju, nastojeći terapijski efekt usmjeriti otklanjanju najizraženijih tegoba u pojedinim periodima dana. Sveukupni kineziterapijski pristup mora obuhvatiti i vježbe ravnoteže, kako bi se postizanjem dobrog balansa u ovih bolesnika prevenirao mogući pad, radi nastale poremećene sveukupne biomehaničke osi trupa.

Vježbe snaženja

Odnose se prvenstveno na jačanje ekstenzora trupa i mišića ekstenzore ekstremiteta. Oko jačanja abdominalne muskulature i fleksora natkoljenice podijeljena su mišljenja i svakako bi ih trebalo izbjegavati ukoliko se već razvila torakalna kifoza i fleksijska kontraktura kuka.

Vježbe za povećanje mobilnosti zglobova

S obzirom na učestale funkcijske i morfološke promjene korijenskih zglobova bolesnika sa SpA, poseban program treba napraviti za rehabilitaciju kuka i ramena. Vježbe za oštećene periferne zglobove šaka i stopala, u PsA, provode se po istim načelima kao i u bolesnika s RA. Kineziterapiju je potrebno izvoditi svakodnevno s ciljem ojačanja mišića kuka, ali i posturalnih mišića koji bi stabilizirali zglob pa dijelom preuzeli i oslonac na sebe te spriječili nastanak karakterističnog stava bolesnika sa AS.

Vježbanje treba započeti laganim vježbama uz prethodno istezanje i toniziranje, a zatim intenzitet vježbi povećavati do umora. Prije početka kineziterapije važno je provesti procjenu funkcionalne sposobnosti i gibljivosti zgloba. To zapravo znači da na početku tretmana

treba dobiti objektivni uvid u početno stanje organizma. Na osnovi prikupljenih podataka o inicijalnom stanju, planiraju se i programiraju one vježbe kojima će se najbrže i najlakše doći do poboljšanja funkcije. Terapijske vježbe uključuju aktivnosti za povećanje snage, opsega pokreta, izdržljivosti, koordinacije, motoričke kontrole, motoričkog učenja, motoričkog razvoja i motoričke sigurnosti, uz već ranije spomenute vježbe za poboljšanje posture i respiracije. Sve ove vježbe se nastoje raditi zajedno, kako bi funkcijski ispadi na bilo kojem dijelu lokomotornog sustava bili sanirani istovremeno tj. kako bi se provodila i prevencija i liječenje istih.

Fizikalna terapija spondiloartritisa

Brojni su postupci fizikalne medicine koje možemo koristiti u procesu nefarmakološkog liječenja i rehabilitacije SpA. Svi oni su usmjereni na smanjenje boli i povećanje funkcije oboljelih zglobova ili kralježnice, a u kombinaciji s naprijed navedenim kineziterapijskim postupcima (5,10). Često se kao uvodna procedura fizikalne terapije, u rehabilitacijskom postupku bolesnika sa SpA, koristi neki od drugih oblika fizikalne terapije (termoprocudura, hidroterapija, balneoterapija, elektroterapija, ultrazvuk ili laser) (10) sa ciljem da se postigne dovoljna lokalna analgezija, koja će učinak kineziterapije dodatno pojačati. Bez obzira da li se radi o ciljanim vježbama za bilo koji segment kralježnice, korijenski zglob, male zglobovi šaka i stopala ili bolne enteze, svi ovi oblici fizikalne terapije svojim analgetskim i nespecifično podražajnim djelovanjima doprinose boljem učinku medicinskih vježbi. Uz to, oni imaju i lokalni antiflogistički učinak (krioterapija, ultrazvuk, laser), koristan bolesnicima sa SpA, kada imaju lokalne simptome, najviše u liječenju entezi-tisa, čija eliminacija uvelike pomaže poboljšanju funkcijskog nalaza na zglobovima u blizini (5,6,10).

Budući da ne postoje algoritmi u rehabilitacijskim postupcima, potrebno ih je osmišljavati tako da budu individualno prilagođeni svakom bolesniku, da imaju željenu učinkovitost, a sve pod kontrolom voditelja reha-

Rasprava

Ono što predstavlja stvarni problem u objektivnoj procjeni učinka fizikalne terapije i medicinske rehabilitacije u procesu liječenja bolesnika sa SpA, jest mali broj kvalitetno provedenih kliničkih ispitivanja, jer nema randomiziranih i kontroliranih kliničkih studija, koje bi nam bile stvarni pokazatelj učinka svih ovih oblika fizikalne terapije. Danas, kada naše preporuke za liječenje upalnih reumatskih bolesti temeljimo na medicini utemeljenoj na dokazima (EBM), malo je i meta-analiza i opservacijskih studija, koje daju točne i bogate podatke o ovakvom nefarmakološkom liječenju, za razliku od brojnih studija vezanih uz farmakološko liječenje (9,12,13). Možda se zbog toga često i marginalizira

Kod kineziterapije ramena, koje je zbog svoje anatomske složenosti i velike funkcionalne pokretljivosti, često izloženo naprezanju i mogućim ozljedama kod neprilagođenih vježbi, treba biti posebno oprezan u planiranju terapijskih postupaka. Osnovna zadaća kineziterapije ramena je jačanje mišićno-ligamentornog aparata, sa ciljem sprječavanja daljnjeg pogoršanja funkcijskog ispada, održavanje mobilnosti i povećanje pokretljivosti te prevencija moguće kontrakture. Vježbe za rame se mogu provoditi i potpomognute od strane fizioterapeuta, vježbama u suspenzijskim napravama, vježbama s pomagalima te vježbama u vodi.

bilitacijskog tima - specijaliste za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Osmišljavanjem rehabilitacijskih postupaka, povećava se funkcijski kapacitet pojedinih segmenata kralježnice, indeks disanja, opseg pokreta korijenskih i malih zglobova. Hidroterapija ima posebno značenje u oboljelih od AS. Voda u bazenu mora kao i za ostale upalne reumatske bolesti imati temperaturu 36-38°C. Toplina vode pospješuje cirkulaciju i prehranu mišića. Vlažan medij olakšava vezivne strukture što potpomaže rješavanje fibroznih kontraktura mišića. Ovisno o dubini vode, sila uzgona uz dodatak specijalnih plovki postiže učinak maksimalne relaksacije. Opća je pokretljivost povećana zbog smanjenja pritiska na zglobove, smanjenja boli i manje aktivnosti mišića zbog sile uzgona. Angažman mišića može se povećati izvođenjem brzih, kontinuiranih pokreta, promjenom smjera pokreta ili promjenom brzine (10). Hidroterapija u termo-mineralnim vodama, naziva se balneoterapijom u užem smislu, kada se uz sve naprijed navedene fizikalne faktore i blagodati hidroterapije koristi i dodatno termalno i kemijsko djelovanje glavnih sastojaka termo-mineralnih lje-kovitih voda, a najbolji primjer je korištenje ljekovitih naftalanskih kupki u Ivanić Gradu, koje su se pokazale osobito efikasnim u liječenju bolesnika s PsA, kako njihovih kožnih, tako i zglobnih promjena (11).

primjena ovakvih nefarmakoloških postupaka u liječenju ovih složenih i progresivnih bolesti.

Naše svakodnevno iskustvo u primjeni ovakvog liječenja - govori upravo suprotno, pa je možda i to jedan od ključnih razloga, da u svim preporukama za liječenje ovih bolesnika sa SpA ipak stalno navodimo kineziterapijske modele, nespecifičnu primjenu fizikalne terapije i balneološko liječenje (12-14). Iskustvo nas uči da ovakvim nefarmakološkim metodama liječenja poboljšavamo učinke skupih bioloških ili konvencionalnih lijekova za liječenje upalnih reumatskih bolesti te značajno odgađamo moguće operacijsko liječenje bolesnika sa SpA. Osmišljavanjem generičkih upitnika i dava-

njem određenih brojčanih (protu)vrijednosti pojedinim kliničkim i funkcijskim nalazima, omogućilo nam je valjano i kvalitetno praćenje, uspoređivanje i objektivno prikazivanje stanja reumatoloških bolesnika u svakoj fazi njihove bolesti. Iz tog je proizašla i mogućnost evaluiranja i (ne)uspješnosti liječenja i točne procjene stanja bolesnika u pojedinim fazama bolesti, a time i mogućnost promjene terapijskog postupanja (farmakološkog ili nefarmakološkog liječenja) (4,8).

Pojedine vrijednosti dobivene praćenjem stanja bolesnika ovakvim načinom, postale su i diskriminacijski kriteriji za uvođenje novih lijekova, za pravo na liječenje bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, poglavito novim, biološkim lijekovima, kojih svakim danom ima sve više na tržištu. Time se postigla i veća objektivnost u prikazivanju funkcijskog statusa, jer su uvažene bitne specifičnosti ovih bolesti, a ostvarene su i pretpostavke za objektivnije praćenje (ne)učinka liječenja te provođenje kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Zbog toga su bile nužne specifične modifikacije za praćenje različitih reumatskih bolesti, tako da su neki od njih posebno prilagođeni bolesnicima sa seronega-

tivnim SpA, a najčešće korišteni evaluacijski upitnici su (4,5,8,15,16,17): *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)*; *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*; *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)*; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)* (15,16); *Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (S-HAQ)*, koji se danas značajno rjeđe koristi od naprijed navedenih, kao i neki stariji upitnici (*Dougados Functional Indeks te Leeds Disability Questionnaire*); *Disease Scivity Indeks for Reactive Arthritis (DAREA)* za reaktivni artritis i njena modifikacija posebno prilagođena PsA *Disease Activity Indeks for Psoriatic Arthritis (DAPSA)* (17).

Ne ulazeći u specifičnost i pojedinačne razlike svih navedenih upitnika, njihova zajednička karakteristika je da budu lako razumljivi za sve kategorije bolesnika, da uvažavaju individualnost osobe bolesnika i njihove potrebe, a opet da daju objektivnu sliku mogućnosti samozbrinjavanja pojedinog bolesnika. Točnost podataka, koji imaju individualni karakter i uvažavaju osobnost bolesnika, visoko su specifični za bolest, omogućava nam i kvalitetnu procjenu trenutnog stanja i ishoda bolesti.

Zaključak

Spondiloartritisima (SpA) nazivamo skupinu, po karakteru heterogenih, po trajanju kroničnih, a po tijeku progresivnih, upalnih reumatskih bolesti, koje neselektivno, u različitim omjerima, zahvaćaju aksijalni skelet i periferne (i velike i male) zglobove. Zbog svoje specifičnosti i različitosti u distribuciji upalnih promjena (pa i njihovih posljedica) na aksijalni skelet i periferne zglobove, postoji i značajna razlika u tretmanu tih bolesnika. Kako farmakološkom, tako i nefarmakološkom.

Iako ne postoje opsežni i brojni podaci utemeljeni na dokazima (EBM) o učinkovitosti nefarmakološkog liječenja, koji bi nam dali za pravo da ovu vrstu terapije (gdje

prvenstveno mislimo na medicinsku rehabilitaciju i fizikalnu terapiju) svrstamo u obvezne postupke preporučenih načina liječenja, svakodnevna praksa i kliničko iskustvo nas uče drugačije. Objektivne teškoće u prikupljanju podataka, njihova (ne)usporedivost, jezične barijere i loš dizajn takvih istraživanja, najčešći su razlog što ne možemo raspolagati s objektivnim rezultatima takvog liječenja. Ipak, u svakodnevnoj praksi, brojni kineziterapijski modeli su našli svoju svakodnevnu primjenu u postupnicima kompleksnog liječenja promjena na aksijalnom skeletu i perifernim zglobovima bolesnika sa SpA, udruženi sa simptomatskom primjenom različitih oblika fizikalne terapije.

Literatura

1. Veys E, Mielants H. Spondyloarthropathies. U: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, ur. *Oxford textbook of rheumatology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press Inc. 2004:736-754.

2. Dugados M, Landewe R. Spondyloarthritides: pathogenesis, clinical aspects and Diagnosis. U: Bijlsma JWJ. *Eular compendium on rheumatic diseases*. *BMJ Publishing Group & EULAR* 2009: 92-115.

3. Geirsson AJ, Kristjansson K, Gudbjornsson B. A strong familiarity of ankylosing spondylitis through several generations. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1346-1348.

4. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X. et al. The assessment of spondyloarthritis international society handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl II):1-44.

5. Vliet Vlieland TPM, van den Ende CHM, Pinheiro JP. Principles of rehabilitation in rheumatic diseases. In: Bijlsma JWJ. *Eular compendium on rheumatic diseases*. *BMJ Publishing Group & EULAR* 2009:590-600.

6. Vlak T, Kosinac Z. Kineziterapija u reumatskim bolestima. U: Kosinac Z. *Kineziterapija: tretmani poremećaja i bolesti organa i organskih sustava*. Split: Sveučilište u Splitu. 2006:331-403.

7. Stoll T, Stucki G. Outcomes and issues in deliverable rheumatological care. U: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, ur. *Oxford textbook of rheumatology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press Inc. 2004:247-256.

8. Vlak T. Fizikalna terapija i klinička evaluacija uspješnosti liječenja bolesnika sa spondiloartropatijama. *Reumatizam* 2004;51(2):29-33.

9. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002822.
10. Jajić I, Jajić Z. i sur. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina: osnove i liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada. 2008.
11. Podobnik-Takač T. Prirodni ljekoviti činitelji Ivanić Grada. U: Ivanišević G, ur. *Toplički ljekoviti činitelji u Hrvatskoj*. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 2001:61-68.
12. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rfailidis PI. Meta-analysis - the therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009;63 (7):1068-1084.
13. Kamioka H, Tsutani K, Okuizumi H. et al. Effectiveness of aquatic exercise and balneotherapy: a summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of water immersion therapies. *J Epidemiol* 2010;20(1):2-12.
14. Bagat M, Grubišić F. Rehabilitation of the inflammatory rheumatic diseases in the Croatian Health care system. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5):741.
15. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dugados M, Davis J, Braun J. et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
16. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis* 2010; u tisku.
17. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441-1447.

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

MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA FUNKCIONIRANJA, NESPOSOBNOSTI I ZDRAVLJA (ICF) I REUMATSKE BOLESTI THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH (ICF) AND RHEUMATIC DISEASES

Simeon Grazio

Sažetak

Ocjena utjecaja reumatske bolesti na bolesnika je nužna u cilju evaluacije ishoda intervencije usmjerene kako na proces bolesti tako i na obnavljanje funkcioniranja. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (engl. skr. ICF) je sveobuhvatno oruđe osmišljen sa ciljem bilježenja i organiziranja širokog spektra informacija o zdravlju i stanjima povezanim sa zdravljem, utemeljenima na biopsihosocijalnom principu. Sastavnice ICF-a, Tjelesne funkcije, Tjelesne strukture i Aktivnost i sudjelovanje upotpunjene su kontekstualnim sastavnicama, Okolinskim i Osobnim čimbenicima, koji su svi u interakciji. ICF sadrži listu ICF

kategorija, koji opisuju sastavnice integrativnog modela Svjetske zdravstvene organizacije. Koristi alfanumerički sustav, gdje su pojedine kategorije određene potkategorijama. Tako organizirane više od 1400 kategorija virtualno obuhvaćaju sav spektar problema koje susreću bolesnici s mišićnokoštanim stanjima. Glavna praktična oruđa za korištenje ICF-a su: ICF provjerne liste, ICF sržni setovi, ICF kategorijski profil i ICF listovi. ICF postaje opće prihvaćeni konceptualni okvir, koji će se u kliničkoj praksi naširoko primjenjivati za klasifikaciju i opisivanje problema bolesnika, poglavito kroz multidisciplinarnu skrb i u tijeku rehabilitacije.

Ključne riječi

klasifikacija, funkcioniranje, nesposobnost, zdravlje, reumatske bolesti

Summary

Assessment of the impact of the rheumatic disease on the individual patient is necessary to evaluate the outcome of an intervention targeted at the disease process as well as at the restoration of the patient's functioning. The International Classification of Functioning Disability and Health (ICF) is a comprehensive tool designed to record and organise a wide range of information about health and health related states, based on bio-psycho-social perspective. The ICF components, namely, body functions, body structures, and activities and participation are complemented by the contextual components, environmental factors and personal factors. All of them are in mutual interactions. The ICF contains lists of so-called ICF categories that describe

the components of the integrative World Health Organisation model. It uses an alphanumerical model where categories are 'nested' so that broader categories are defined to include more detailed subcategories of the parent categories. Organized in such a way and with more than 1400 categories ICF covers virtually all the spectrum of problems encountered in patients with musculoskeletal conditions. The main practical tools of the ICF include ICF check lists, ICF core sets, ICF categorical profile and ICF assessment sheet. The ICF is likely to become the generally accepted conceptual framework and will be increasingly used in clinical practice to structure patient problems, particularly in multidisciplinary care and for rehabilitation purposes.

Keywords

classification, functioning, disability, health, rheumatic diseases

prof.dr.sc. Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinička bolnica "Sestre Milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

Uvod

Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (eng.skr. ICF) je razvijena sa ciljem unificiranja i standardiziranja jezika za opisivanje i klasifikaciju domena funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja u pojedinaca i na razini populacije (1). Razvoj i podrška toj klasifikaciji na 54. Svjetskoj zdravstvenoj skupštini (World Health Assembly) u svibnju 2001. značajan je pomak prioriteta Svjetske zdravstvene organizacije (skr. SZO) i dio je napora s ciljem podizanja svijesti o mišićno-koštanim bolestima i stanjima i smanjenju tereta koje imaju na razini pojedinca i populacije, što se očituje i proglašenjem desetljeća 2000.-2010. Desetljećem kostiju

i zglobova (2). Naime, iako su mortalitet ili dijagnostički podaci morbiditeta značajni, Međunarodna klasifikacija bolesti (skr. MKB) klasificira bolesti kao uzroke smrti, a sama po sebi dijagnoza ne kazuje što bolesnik može raditi, koja je njegova prognoza, koje su njegove potrebe ili koliko stoji njegovo liječenje (3)? Odvajanje znakova i simptoma koji su povezani sa specifičnom bolesti odnosno stanjem i posljedice koje time rezultiraju kao i interakcije s kontekstualnim čimbenicima omogućuje bolje razumijevanje patofiziologije bolesti s jedne strane i napose njezinih posljedica s druge strane (na primjer utjecaj na tijelo, osobu i na osobu u kontekstu okruženja).

Sastavnice Međunarodne klasifikacije funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF)

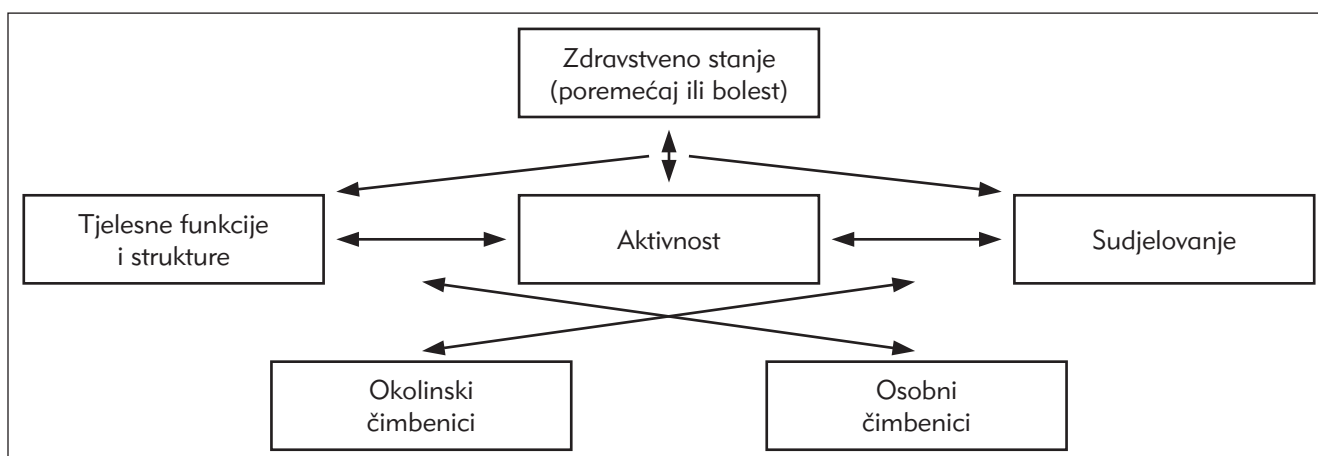
ICF se sastoji od 3 ključne sastavnice. Ukratko, prva sastavnica Tjelesne funkcije i strukture odnosi se na fiziološke funkcije i anatomske dijelove, odnosno gubitak ili devijaciju od normalnih tjelesnih funkcija i struktura, što se nekada definiralo kao oštećenje. Druga sastavnica Aktivnost je izvršavanje zadataka od strane pojedinca, a ograničenje aktivnosti su poteškoće koje pojedinac pri tome ima. Treća sastavnica Sudjelovanje odnosi se na uključivanje u životne situacije, a ograničenja u sudjelovanju su problemi koje pojedinac može iskusiti u takvom uključivanju. Ove tri sastavnice su smještene pod zajedničkim terminom funkcioniranja i nesposobnosti. Oni su u određenom odnosu sa zdravstvenim stanjem (npr. bolesti ili poremećaji) i osobnim i okolinskim čimbenicima (slika 1) (4).

ICF je temeljen na biopsihosocijalnom principu, stoga sastavnice modela odgovaraju upravo sastavnicama klasifikacije. Svaka sastavnica, Funkcija tijela (eng. *body functions - b*), Struktura tijela (eng. *body structures - s*), Aktivnosti i sudjelovanje (eng. *activities and participation - d*), i Okolinski čimbenici (eng. *environmental factors - e*), sadrže iscrpnu listu ICF kategorija koje su jedinice te klasifikacije. ICF kategorije su organizira-

ne po hijerarhiji i označene su jedinstvenim alfanumeričkim kodovima. Kategorije su složene u shemi debla, grane, lista u sklopu svake sastavnice. Svaka sastavnica sastoji se od poglavlja (1. stupanj), svako poglavlje sastoji se od kategorija (2. stupnja), koje su opet građene od kategorija 3. stupnja, te konačno kategorija 4. stupnja. Struktura ICF je slična onoj udžbenika u kojem su informacije organizirane u poglavljima s podnaslovima koji pomažu čitatelju da lociraju informaciju koju traže. Dakle, ICF koristi alfanumerički sustav, gdje nakon slova *b*, *s*, *d* i *e* slijedi numerički kod koji počinje s brojem poglavlja (jedan broj), slijedeća razina (dvije brojke) i treća i četvrta razina (za svaki po jedna brojka) (4). Kao primjer, za sastavnicu funkcija tijela imamo: b2 - senzorne funkcije i bol (1. stupanj); b280 - osjet boli (2. stupanj); b2801 - bol u dijelu tijela (3. stupanj); b28013 - bol u leđima (4. stupanj).

Kvalifikatori (engl. *qualifiers*) se koriste za označavanje stupnja funkcioniranja i zdravlja ili stupnja težine problema. SZO organizacija predlaže da sve kategorije u klasifikaciji budu kvantificirane primjenom uvijek iste generičke ljestvice: 0 - nema problema (bez problema) (0-4%); 1 - blagi problem (5-24%); 2 - umje-

Slika 1. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) - sastavnice i njihovi međuodnosi
Figure 1. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) - elements and their relations



reni problem (25-49%); 3 - teški problem (50-95%); 4 - potpuni problem (96-100%); 8 - nespecificirano; 9 - nije primjenjivo.

ICF sadrži više od 1400 kategorija i uključuje kontekstualne aspekte okoline i osobe što ju čini visoko sveobuhvatnim klasifikacijskim sustavom. Neutralni termini kao što su tjelesne funkcije i strukture aktivnosti i participacije u odnosu na "negativne" termine koji su se koristili u prethodnim klasifikacijama kao što su "oštećenje", "nesposobnost" ili "ometenost", mogu stimulirati i pozitivno djelovati, te okrenuti perspektivu više usmjerenu na resurse (1). ICF je interaktivan je i etički neutralan. Pokriva virtualno sve aspekte bolesnikovih iskustava, cijeli život (a ne samo odrasle) i odno-

Funkcioniranje i nesposobnost

Koncept funkcioniranja je različit od koncepta kvalitete života. Kvaliteta života se odnosi na globalnu ili visokopersonaliziranu evaluaciju funkcioniranja, prvenstveno zadovoljstva ili osjećaja. Funkcioniranje se odnosi na pozitivne aspekte interakcije između pojedinca (s određenim zdravstvenim stanjem) i kontekstualnih čimbenika. Nesposobnost se odnosi na negativne aspekte interakcije između pojedinca i kontekstualnih čimbenika (6).

Nesposobnost kako se definira kroz ICF je konceptualno šira nego konceptualizacija nesposobnosti koja se uobičajeno koristi u mjerama ishoda. Na primjer Health Assessment Questionnaire (HAQ) pokriva samo sastavnicu Aktivnosti i sudjelovanje (7,8), dok Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS2) obuhvaća i as-

Okolinski i osobni čimbenici

Okolinski i osobni čimbenici su kontekstualni čimbenici koji se odnose na ukupnu pozadinu života pojedinca i životnih situacija. Okolinski čimbenici su fizički i socijalni, odnosno okolina i stavovi okoline u kojoj osoba živi. Osobni čimbenici su određena individualna pozadina i "porijeklo" koji se ne odnose na određeno zdravstveno stanje npr. dob, spol, rasa, životni stil, navike, socijalna pozadina i slično. U interpretaciji rezultata interakcije između domena ICF sastavnica okolinskih čimbenika mora se uzeti u obzir interakcija između domena ICF sastavnica okolinskih čimbenika, osobnih čimbenika i aktivnosti i sudjelovanja.

Okolinski i osobni čimbenici mogu predstavljati zapreku ili olakšanje, a u nekim slučajevima i oboje (1). Kvantificirani su u negativnoj i/ili pozitivnoj ljestvici koje označavaju veličinu kroz koju oni djeluju kako slijedi (6-5):

0 - bez zapreke	+0 - bez olakšanja
1 - blaga zapreka	+1 - blago olakšanje
2 - umjerena zapreka	+2 - umjereno olakšanje
3 - teška zapreka	+3 - značajno olakšanje
4 - potpuna zapreka	+4 - potpuno olakšanje

si se na funkcioniranje u svim uvjetima. U bolesnika sa RA, osteoartritisom (OA), križoboljom i osteoporozom, ICF pokriva spektar problema s kojima se susreću bolesnici s tim mišićnokoštanim bolestima i stanjima. U radu Weigla i sur. svi koncepti koje su imenovani od strane eksperata mogli su se povezati s ICF-om s izuzetkom osobnih čimbenika. Između 32% (Okolinski čimbenici) i 51% (Aktivnosti i sudjelovanje) od navedenih koncepata povezano je s ICF kategorijama i to s identičnim značenjem i s istim stupnjem preciznosti, dok su ostali imenovani koncepti bili povezani s ICF kategorijama s nižim stupnjem preciznosti i uključuju više od jedne ICF kategorije ili su bili povezani sa ICF kategorijom u nekom sličnom, iako ne i identičnom značenju (5).

pekte sastavnice Tjelesnih funkcija (6,8,9). Odrednice manifestiranja nesposobnosti u tjelesnim funkcijama i strukturama su često specifične u odnosu na stanje zbog toga jer je taj problem često direktna posljedica samog procesa odnosno bolesti. Na primjer, radiološke promjene ili snaga stiska šake određuju nesposobnost na razini tjelesnih funkcija i struktura u bolesnika s RA (10). U sastavnici Aktivnosti i sudjelovanja neki problemi su specifični u odnosu na bolest odnosno zdravstveno stanje, dok su drugi zajednički za sve mišićnokoštane bolesti. Na primjer, problemi s pisanjem pridonose nesposobnosti u RA, ali nisu relevantni za neke druge mišićnokoštane bolesti. Za razliku od toga odijevanje je relevantno za gotovo sve mišićnokoštane bolesti (6).

Okolinski čimbenici relevantni za nesposobnost u reumatskim bolestima u sklopu ICF okvira

Hrana (e1100), jer je debljina rizični čimbenik za osteoartritis (OA) i za pojavu križobolje, a rezultati studija upućuju na zaključak da smanjenje tjelesne težine u debelih osoba može imati povoljan učinak na simptome OA (11).

Lijekovi (e1101), jer utječu na nesposobnost, smanjenjem boli koja je povezana s nesposobnošću u bolesnika s mišićnokoštanim bolestima i stanjima. Štoviše, u bolesnika s RA poznato je da lijekovi koji modificiraju tijek bolesti mogu smanjiti nesposobnost (12).

Proizvodi i tehnologija za osobnu mobilnost i prijevoz (e 120) prvenstveno uključuju osobne automobile. U studiji koja je istraživala odnos vožnje osobnog automobila i mišićnokoštanih simptoma, vožnja je bila povezana s odsustvovanjem s posla zbog križobolje (13).

Proizvodi i tehnologija za zapošljavanje (e 135), jer je, na primjer, u bolesnika s križoboljom nedostatak lakšeg posla dobro poznati rizični čimbenik kroniciteta (14), dok je fizički zahtjevan posao prediktor nesposobnosti za posao u bolesnika s RA (15).

Nacrt, konstrukcija i gradnja proizvoda i tehnologija za zgrade u javnoj uporabi (e 150) je važno za sudjelovanje i to prvenstveno u osoba koja koriste invalidska kolica (16). Isto je i za Nacrt, konstrukcije i gradnje proizvoda i tehnologija za zgrade u privatnoj uporabi (e 155).

Vremenski uvjeti i klima (e 225) mogu imati utjecaj na simptome mišićnokoštanih bolesti, ali su dokazi u literaturi slabi.

Neposredna obitelj (e 310) je uključena u gotovo sve ICF sržne kategorije kroničnih mišićnokoštanih bolesti. Obitelj koja podržava socijalne i rekreacijske aktivnosti može pridonijeti da osoba s određenim mišićnokoštanim stanjem poveća svoje aktivnosti i smanji iskustvo nesposobnosti. Međutim, neposredna obitelj može biti i zapreka za funkcioniranje. U pregledu odrednica loše prognoze bolesnika s križoboljom, bračni drug i ostali sa zabrinutim i brižnim ponašanjem su čimbenici rizika za veće bolno ponašanje i nesposobnost bolesnika (17).

Individualni stavovi članova obitelji (e 410) i individualni stavovi zdravstvenih profesionalaca (e 450), kao okolinski čimbenici su posljedice običaja, prakse, ideologija, vrijednosti, norma i/ili religijskih vjerovanja..

Usluge prijevoza, sistemi i politike su primjer važnosti ICF kategorije na nesposobnost. Tako je u jednom istraživanju provedenom u SAD 14,4% osoba s OA doživjelo lokalni javni prijevoz kao zapreku, a 72,2% njih koristi specifične servise javnoga prijevoza (18).

Servisi, sistemi i politike socijalnog osiguranja (e 570) imaju za cilj pomoć osobama koji zbog dobi, siromaštva, nezaposlenosti, zdravstvenog stanja ili nesposobnosti imaju potrebu za pomoći društva. Međutim servisi socijalne skrbi mogu biti i zapreka, jer mogu posredno poticati bolesnike da vode dugotrajne sporove zbog odštete (19).

Servisi, sistemi i politike opće socijalne podrške (e 575) mogu povećati funkcioniranje osobe u društvu. Na primjer, nadoknadom troškova za prijevoz taksijem za teško nesposobne osobe.

Zdravstveni servisi, sistemi i politike (e 580) su, također, važan okolinski čimbenik u svim ICF sržnim setovima što se, na primjer, očituje u listama čekanja za ugradnju umjetnog zgloba (20).

Osobni čimbenici važni za nesposobnost

Osobno nošenje sa bolešću jedan je od najprepoznatljivijih osobnih čimbenika važnih u iskustvu nesposobnosti. Brown i Nicassio su stvorili koncept nošenja s bolešću koji je po prirodi aktivan ili pasivan (21).

Povezivanje mjernih instrumenata stanja zdravlja s Međunarodnom klasifikacijom funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF)

Danas postoje brojne kliničke mjere i instrumenti orijentirani su prema bolesniku, koji se koriste u ocjeni i evaluaciji zdravstvenog stanja i koju su naizgled konkurentski u odnosu na ICF. Kliničke mjera mogu biti tehničke mjere (npr. rendgen), klinički testovi (npr. mjere-

Samoučinkovitost se odnosi na uvjerenje pojedinca o svojim sposobnostima da organizira i izvrši akcije potrebne prilikom suočavanja s određenom situacijom. Važnost samoučinkovitosti na iskustvo nesposobnosti je potvrđeno u više kliničkih studija (22).

Stres može biti čimbenik rizika za loše zdravstveno stanje. Tako je, na primjer, u bolesnika s RA nađeno da stres može biti potencijalni uzrok nesposobnosti i da tijekom bolesti stres pogoršava bolest i s njom povezanu nesposobnost (23).

Bolesnici s depresivnim simptomima imaju viši rizik za nesposobnost što je potvrđeno i prospektivnom kohortnom studijom bolesnika s RA (24), dok je bolje mentalno zdravlje povezano s boljim fizičkim funkcioniranjem u prospektivnoj kohortnoj studiji bolesnika s OA koljena (25).

Fizička aktivnost ili pušenje kao čimbenici životnoga stila, također, imaju utjecaj na nesposobnost. Tako, na primjer, u bolesnika s križoboljom nedostatak fizičke aktivnosti i pušenje su čimbenici rizika za nastup križobolje (14).

Udružene bolesti mogu djelovati na nesposobnost, pa je u istraživanju radnika s križoboljom nađeno da je u onih s komorbiditetima 1,31 puta viša vjerojatnost da će ostati nesposobni za posao u odnosu na one bez komorbiditeta (26). U velikoj presječnoj analizi bolesnika s RA i ostalim vrstama artritisa također je nađen viši stupanj nesposobnosti u bolesnika s komorbiditetima (27,28).

Socioekonomski status može utjecati na nesposobnost, što je potvrđeno u brojnim kliničkim i populacijski temeljenim studijama osoba s artritisom i mišićnokoštanim poremećajima (29). U bolesnika s križoboljom niski stupanj obrazovanja je čimbenik rizika za kronicitet (14).

Uvjeti rada se odnose na osnovne čimbenike profesije i na okolinske čimbenike kao što su oprema, proizvodi i tehnologija koja se koristi za rad odnosno olakšanje radnih aktivnosti. U sistematskom pregledu psihosocijalnih čimbenika rizika za bol u leđima niski stupanj zadovoljstva na poslu bio je jedini osobni čimbenik s jakim dokazima (30). U sistematskom pregledu o fizičkom opterećenju kao čimbeniku rizika za križobolju utvrđeni su snažni dokazi da se u bolesnika na poslovima koji zahtijevaju manualni posao, sagibanje, izvrtnje tijela ili vibraciju cijeloga tijela povećava rizik za bol u leđima, dok su dokazi za teški fizički posao bili umjereni (31).

nje izometrijske mišićne snage) (32) ili baterije testova kao što je, na primjer Sekvencijska okupacijska ocjenu dominantnosti (engl. Sequential Occupational Dexterity Assessment, skr. - SODA skor) (33). Većina instrumenata koji mjere zdravstveno stanje je razvijena s ci-

ljem utvrđivanja stupnja učinka lijekova u kliničkim istraživanjima i sami po sebi su vrlo korisni za mjerenje posljedica bolesti. Jedan od nedostataka tih instrumenata je njihova otežana primjena u rehabilitaciji bolesnika s mišićnokoštanim bolestima i stanjima, jer oni ne uzimaju u obzir interakciju između osobe i kontekstualnih čimbenika, što je upravo naglašeno u novom modelu ocjene nesposobnosti, ICF modelu. U analizi odnosa 6 instrumenata kvalitete života (SF 36, NHP, QL-I, WHOQOL-BREF, WHODASII i EQ-5D) prema ICF-u nađena je povezanost u 148 pojedinih točaka i ukupno 226 koncepata. Procijenjeni kappa koeficijent je bio u rasponu od 0,82-0,98. Koncepti koji su sadržavali pojedine stavke tih mjernih instrumenata kvalitete života bile su povezane s 91 različitom ICF kategorijom, i to 17 kategorija iz sastavnice Tjelesnih funkcija, 60 kategorija iz sastavnice Aktivnosti i sudjelovanja i 14 kategorija iz sastavnice Okolinskih čimbenika, dok se 12 koncepata nije moglo povezati s ICF-om. Zanimljivo je da su u sastavnici Tjelesnih funkcija samo emocionalne funkcije pokrivena svim istraženim instrumentima, dok u sastavnici Aktivnosti i sudjelovanja svi instrumenti pokrivaju aspekte rada, dok polovica od njih pokriva aspekt mobilnosti. Samo je 4 od 6 instrumenata upravljeno prema okolinskim čimbenicima (34).

Usporedba sadržaja mjernih instrumenata na temelju Međunarodne klasifikacije funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF)

Jedna od prednosti primjene ICF je mogućnost usporedbe sadržaja mjernih instrumenata stanja zdravlja pomoću ICF-a. Naime, studije su uspoređivale psihometrijske osobine mjera zdravstvenog stanja, ali u literaturi se rijetko nađu usporedbe samog sadržaja. Vjerojatno je tome razlog razlike korištenja koncepata, ljestvica i drugih mjernih jedinica u različitim mjerama zdravstvenog stanja. Stoga je najvažnija prednost usporedbe sadržaja mjera temeljenih na primjeni ICF u korištenju vanjskih i nezavisnih referenci na koje se ti instrumenti mogu povezati i međusobno usporediti. Prvo pitanje kod odabira mjere je odluka što bi se trebalo mjeriti u skladu s određenim krajnjim ciljevima studije, populacije koja se studira i planirane intervencije? Drugo pitanje je odrediti koje mjere koristiti? Primjena ICF kao referentnog okvira omogućuje istraživačima ili savjetodavnim tijelima da uoče koje su domene pokrivena specifičnim instrumentima i treba li studiju nadopuniti dodatnim mjerama, odnosno mogu biti svojevrsni putokaz za određivanje minimalnih zahtjeva koji moraju biti ispunjeni za odobravanje takvih istraživanja. Kod pregleda literature za bilo koju kroničnu bolest odnosno stanje glede funk-

cioniranja i nesposobnosti mogu se naći brojni, ali različiti termini, koji se odnose na istu vrstu fenomena. Na primjer "funkcija", "fizička funkcija", "fizička nesposobnost", "nesposobnost", "funkcionalno ograničenje" ili "kvaliteta života". To rezultira poteškoćama u stvarnom razumijevanju što studije žele istraživati. Slično, rijetko su navedeni precizni ciljevi, a napose u slučaju multimodularne intervencije. Tako se nerijetko navode samo terapijski i terapijski modalitet (npr. terapijske vježbe) ili su nabrojani uključeni profesionalac (liječnik, fizioterapeut i slično), pa autori članaka često ostavljaju čitatelju svojevrsnu kreativnost da zamisle koji je dio oštećenih tjelesnih funkcija, koje su ograničene aktivnosti ili smanjeno sudjelovanje cilj određene intervencije. Osim toga, rijetko se istražuje da li promjene koje rezultiraju primjenom određene intervencije stvarno doprinose objašnjenju promjena u ishodima studije. Jer, ono što objašnjava poboljšanje u ishodima studije može biti iznenađujuće različito od onoga što se očekivalo i na što se odnosi. Na primjer, to mogu biti promjene u stupnju tjeskobe i depresije prije nego promjene u ciljanim parametrima tjelesnih funkcija, što je, ako se ne koriste primjereni instrumenti, u studijama teško razlučivo (35). Intervencije s ciljem smanjenja boli i nesposobnosti u mišićno-koštanim bolestima može imati različite učinke na ograničenje, aktivnosti i sudjelovanja kako je to definirano ICF-om. Analizom rezultata randomiziranih kontroliranih studija koje su koristile upitnike funkcijskog stanja WOMAC, SF-36 (Short-Form-36) i ODI (Oswestry Low Back Disability), nađeno je da intervencije temeljene na terapijskim vježbama i primjenom injekcija imaju veći učinak na ograničenje aktivnosti i sudjelovanja, dok intervencije temeljene na lijekovima (osim u obliku injekcija) imaju veći učinak na ograničenja vezana uz aktivnost nego ona koja su vezana na sudjelovanje. Stoga se primjenom ICF-a može pokazati različiti učinak pojedinih intervencija, a primjena mjera ishoda koje ne razlikuju ove tri domene može zakriti pravu vrijednost pojedine intervencije (36).

Primjena Međunarodne klasifikacije funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) u praksi ICF je referentna klasifikacija, ali prvotno nije zamišljena da bude praktični alat (1). Stoga je njezina praktična primjena u kliničkoj praksi veliki izazov. Glavno ograničenje ICF instrumenata su da dokumentacija obično zahtjeva puno vremena i ima negativni učinak na zadovoljstvo članova tima. Praktični instrumenti za aplikaciju ICF-a u medicini uključuju WHODAS II, ICF provjerne (engl. check) liste i ICF sržne setove, a kao pomoć u svakodnevnom radu se koriste i ICF listovi (1).

WHO DAS II

WHO DAS II je generička mjera zdravstvenog stanja s dvije verzije 36 ili 12 pitanja temeljenih na

ICF. Uključuje 6 domena: razumijevanje i komunikaciju, pokretljivost, samozbrinjavanje, život s drugima,

domaćinstvo i posao, te sudjelovanje u društvu. Može se koristiti za odrasle (starije od 18 godina), a primjenjiv je kroz spektar različitog kulturnog i edukacijskog

ICF provjerna lista

ICF provjerna (engl. check) lista je "kratka" verzija ICF na 12 stranica i s 125 kategorija 2. stupnja. Potrebno je

ICF sržni setovi

ICF sržni setovi su osmišljeni u svrhu odabira manjeg broja kategorija koji su minimalni standard za ocjenu i dokumentiranje funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja u kliničkim studijama, kliničkom okruženju i višeprofesionalnoj sveobuhvatnoj ocjeni. Sržni setovi su razvijeni od strane ICF istraživačkoga tima WHO, Odjela za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Ludwig Maximilian" Sveučilišta u Münchenu i Tima za klasifikaciju, ocjenu i istraživanje SZO, a u suradnji s brojnim međunarodnim društvima, uključujući Europsku ligu protiv reumatizma (EULAR) i Desetljeća kostiju i zglobova. ICF sržni setovi mogu se primijeniti u bilo kojem okruženju zdravstvene zaštite. Za sada su dostupni za 15 kroničnih bolesti i stanja. Za svako kronično zdravstveno stanje utvrđen je Sveobuhvatni i Kratki ICF sržni set (1).

Kratki ICF sržni set za specifičnu bolest odnosno stanje uključuje najmanje kategorija s ciljem praktičnosti, ali najviše potrebnih da bi se dovoljno sveobuhvatno definiralo stanja bolesnika u kliničkim studijama i po mogućnosti ono što kliničar susreće kao tipičan spektar problema u funkcioniranju bolesnika sa specifičnim stanjem. Primjer Kratkog ICF sržnog seta za RA je prikazan u tablici.

Kratkim ICF sržnim setom, kao jedinstvenim alatom, moguće je usporediti bolesti u različitim kliničkim i epidemiološkim studijama. Sistematska primjena ICF taksonomije i ICF temeljenih standarda (na primjer Kratkog ICF sržnog seta) u opisu populacije neke studije,

ICF kategorijski profil

ICF kategorijski profil je ilustracija funkcionalnog stanja bolesnika u trenutku ocjene. Temelj za kreiranje ICF kategorijskog profila je kombinacija primjene ICF sržnog seta i vrednovanje svake ICF kategorije putem ICF kvalifikatora. Ako ne postoji ICF sržni set za odre-

ICF listovi

Primjena tzv. ICF listova (engl. ICF sheet) temeljenih na ICF okviru bilo u papirnatom ili elektroničkom obliku, pomažu razumijevanju odnosa između odabranih ciljanih problema i oštećenih tjelesnih funkcija i struktura, i osobnih i okolinskih čimbenika. primjena ICF listova osmišljena je da bude integrirani dio rehabilitacijskog ciklusa koji se sastoji od četiri ključna elementa: 1. ocjena i identifikacija bolesnikovih problema i defi-

porijekla. Vrijeme potrebno za ispunjavanje upitnika je za verziju sa 12 pitanja je 5 minuta, a za verziju sa 36 pitanja 20 minuta (37).

oko 1 sat za ispunjavanje, duže za bolesnike s višestrukim oštećenjem, ograničenjem aktivnosti i sudjelovanja (38).

ciljeva, intervencije i analize mogu značajno pridonijeti kvaliteti, čitljivosti i usporedivosti studija (10). Stoga, kada se analiziraju rezultati sugerira se da izvješća o varijablama uključuju i multivarijantnu analizu uporabom odgovarajućih ICF kodova (1).

Sveobuhvatni ICF sržni set je zamišljen kao vodič multidisciplinarnе ocjene u bolesnika s određenom kroničnom bolešću ili stanjem. Dakle, njime se opisuje tipičan spektar problema u funkcioniranju bolesnika. Lista ICF kategorija uključuje najmanje kategorija s ciljem da budu praktični, ali ipak s dovoljno njih da se sveobuhvatno opiše ocjena tipičnog spektra problema Očito, lista je ovom slučaju značajno dulja nego što je kod Kratkog ICF sržnog seta.

Važno je napomenuti da su ICF sržni setovi rezultat odluka koje su donesene na međunarodnoj razini kroz formalni proces i konsenzus, a koji integrira dokaze skupljene iz preliminarnih studija uključivo Delphi proces (40), sistematske preglede (41) i empirijske podatke upotrebom ICF provjernih lista (42). Na temelju procesa razvoja sržnih kriterija oni odražavaju različite perspektive, kako istraživača, kliničara, svih tipova zdravstvenih profesionalaca koji u praksi liječe bolesnike s određenim bolestima i stanjima, tako i perspektivu bolesnika. ICF sržni setovi se smatraju preliminarnim inačicama koje zahtijevaju naknadnu validaciju kroz međunarodne multicentrične studije prvenstveno iz perspektive samih bolesnika kroz tzv. fokus grupe (1,43).

đenu bolest odnosno stanje ICF kategorijski profil se stvara od onih ICF kategorija koje su relevantne za opis određenog funkcionalnog stanja bolesnika. Alternativno ili dodatno na ICF kategorijski profil rezultat ocjene bolesnika može se upisati i u ICF list (44).

niranje intervencije, 2. dodjeljivanje ciljeva intervencije na zdravstvene profesionalce i principi intervencije, 3. specifikacija indikatora mjera za specifične tehnike i ciljne vrijednosti u predefiniranom razdoblju i 4. evaluaciju postignutoga cilja (u odnosu na predefinirane ciljeve) (slika 2) (6).

ICF listovi, poglavito primjenjivi u koraku ocjene, su strukturirani pristup problemu. Oni su zorni primjer

Tablica. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) - kategorije uključene u Kratki ICF sržni set za reumatoidni artritis i postotak stručnjaka koji su uključili imenovane kategorije u Kratki ICF sržni set (39)

Table. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) - categories included in Short ICF Core Set for rheumatoid arthritis and the percentage of experts that included the named categories in Short ICF Core Set (39)

ICF sastavnica	% stručnjaka	ICF num. kod	ICF kategorija
Tjelesne funkcije	100	b280	Osjet boli
	100	b710	Funkcije mobilnosti zgloba
	85	b730	Funkcije snage mišića
	70	b455	Funkcije tolerancije na vježbanje
	65	b780	Osjeti u svezi s funkcijama mišića i pokretanja
	15	b770	Funkcije uzorka hoda
	5	b134	Funkcije spavanja
	5	b740	Funkcije mišićne izdržljivosti
Tjelesne strukture	100	s750	Struktura donjih ekstremiteta
	100	s730	Struktura gornjih ekstremiteta
	85	s710	Struktura glave i vrata
	70	s720	Struktura ramena
	15	s810	Struktura područja kože
	10	s760	Struktura trupa
	5	s299	Oko, uho i druge strukture, nespecificirano
Aktivnosti i sudjelovanje	90	d450	Hod
	90	d850	Plaćeni posao
	75	d440	Precizna funkcija šake
	75	d410	Promjene osnovnih položaja tijela
	65	d445	Uporaba ruke i šake
	65	d230	Obavljanje svakodnevnih poslova
	45	d430	Dizanje i nošenje predmeta
	40	d470	Korištenje prijevoza
	30	d540	Oblačenje samog sebe
	30	d510	Pranje samog sebe
	30	d920	Rekreativne aktivnosti i slobodno vrijeme
	25	d770	Intimni odnosi
	10	d859	Rad i zaposlenje, ostalo specificirano i nespecificirano
	5	d550	Hranjenje (Jedenje)
Okolinski čimbenici	92	e310	Neposredna (uža) obitelj
	92	e580	Zdravstveni servisi, sistemi i politike
	69	e355	Zdravstveni profesionalci
	69	e115	Proizvodi i tehnologija za osobnu uporabu u svakodnevnom životu
	62	e570	Servisi, sistemi i politike socijalne sigurnosti
	38	e155	Konstrukcija i građenje proizvoda i tehnologija zgrada za privatnu uporabu)
	23	e540	Servisi, sistemi i politike prijevoza
	23	e120	Proizvodi i tehnologije za osobnu unutar- i izvankućnu mobilnost i prijevoz
	15	e110	Proizvodi i supstancije za osobnu potrošnju
	8	e150	Nacr, konstrukcija i gradnja proizvoda i tehnologija zgrada za javnu uporabu

razumijevanja međuodnosa tjelesnih funkcija i struktura, te psihosocijalnih i okolinskih čimbenika, odnosno način su prikaza sveobuhvatne ocjene i opisa bolesnikovih iskustava u sklopu konteksta osobnih i okolinskih čimbenika što čini temelj za intervenciju koja je učinkovita i upravo orijentirana prema bolesniku. Listovi su

podijeljeni u dva dijela - gornji dio je za bolesnikovu perspektivu, a donji dio se odnosi na perspektivu zdravstvenog profesionalca (slika 3). Dio koji se odnosi na bolesnikovu perspektivu praktični je put dokumentiranja bolesnikovih problema, dakle pogled iz njegove/njezine subjektivne perspektive (nisu termini iz ICF klasifika-

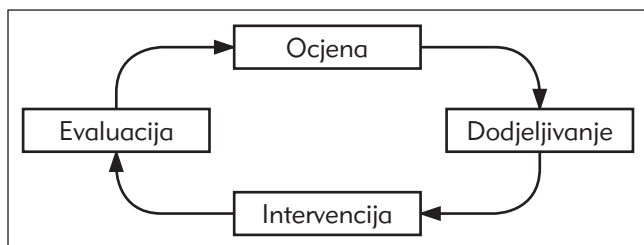
cije!). Dio koji se odnosi na zdravstvenog profesionalca dokumentira nalaze anamneze, kliničkoga pregleda i ostalih tehnika dijagnostike, kao što su laboratorij, RTG, elektrofiziološki pregledi i drugo.

Dakle, u prvoj fazi, kada se uzima anamneza, identificiraju se i zapisuju bolesnikovi problemi. U sistematskom pristupu trebalo bi proći kroz ICF kategorije sveobuhvatnog ICF sržnog seta za određenu kroničnu bolest ili stanje. Slijedeći korak u ocjeni je definiranje dugotrajnih intervencijskih programa i cikličkih ciljeva. Ovaj korak bi trebao, kad je god to moguće, uključiti cijeli tim. Ciklički cilj se odnosi na ono što se treba slijedeće postići (na primjer u danima ili tjednima). Ciklički ciljevi se tipično označavaju u dijelu ICF lista koji se odnosi na bolesnikovu perspektivu, što odražava potrebu da se tijekom cijelog procesa u obzir uzmu upravo bolesnikova perspektiva i ciljevi. Vremenski period za postizanje određenog cilja ovisi o različitim čimbenicima,

kao što su težina problema, dob bolesnika ili mogućnosti resursa za liječenje i rehabilitaciju. Cilj intervencijskoga programa odnosi se na cilj koji se postiže nakon dovršetka cijelog procesa liječenja. Odrednice relevantnih intervencijskih ciljeva se definiraju kroz tri koraka. Prvi - identificiraju se svi aspekti, ICF kategorije koji imaju pozitivni ili negativni učinak na definirani ciklički cilj. Drugo - biraju se samo one ICF kategorije koje se mogu mijenjati. Treći - kao relevantni intervencijski ciljevi biraju se samo oni za koje se pretpostavlja da će utjecati na ciklički cilj u aktualnoj situaciji (44).

Dodjeljivanje određenih zadataka, a sukladno ciljevima koje smo odredili slijedeći je korak. Multidisciplinarni pristup u skrbi bolesnika s mišićnokoštanim bolestima i stanjima pokazao se superiornim u odnosu na druge strategije. Na primjer, u kroničnoj križbolji u pregledu koji je uključio 10 kliničkih studija postoje snažni dokazi da je intenzivni multidisciplinarni pristup bolji u odnosu ostale pristupe u smislu smanjenja boli i poboljšanja funkcije (46). U ICF mapama dodjeljivanja zadataka postoji lista odgovarajućih intervencija koje trebaju provoditi specifični zdravstveni djelatnici. Slijedi primjena intervencije koju provodi svaki član tima, s tim da određenu intervenciju može provoditi više zdravstvenih djelatnika. Član tima treba definirati svoju intervencijsku tehniku, odnosno način koji je primjeren određenom intervencijskom principu, identificirati mjere za praćenje napredovanja i definirati ciljeve (mjerne vrijednosti) kao i vremenski okvir za postizanje tih ciljeva. Da bi se dostigli ciklički ciljevi i intervencijski ciljevi, važno je redovita evaluacija napredovanja. Evaluacija intervencijskih ciljeva odražava učinkovitost onih rehabilitacijskih intervencija koje su provedene. Ta evaluacija je temelj odluke treba li dodati neke intervencijske ciljeve ili promijeniti intervencijske principe. U prethodno određenim intervalima (ili kada je postignut ciklički cilj) tim bi trebao ocijeniti područja koja su definirana kratkim ICF sržnim setom. Tada se mogu odrediti novi ciklički i intervencijski ciljevi ili se može donijeti odluka da se nastavi s tekućim planom liječenja. ICF intervencijske tablice sadrže sve informacije od dodjeljivanja određene zadaće do evaluacije. Sve što je važno za cijeli tim i rehabilitacijski proces. ICF prikaz evaluacije se temelji na ICF kategorijskom profilu, a obuhvaća one ICF kategorije za koje je bilo određeno da će biti ciljevi i intervencijski ciljevi. Prikaz može biti proširen na ilustraciju evaluacije odgovarajućih ICF kategorija i stupac za postizanje ciljeva (47).

Slika 2. Rehabilitacijski ciklus (6)
Figure 2. Rehabilitation cycle (6)



Slika 3. ICF list - primjer 80-godišnjeg bolesnika s osteoartritisom (45, uz dopuštenje)
Figure 3. ICF page - example of 80 year old patient with osteoarthritis (45, with permission)

Ime:		Medicinska dijagnoza:	Primarni cilj rehabilitacije:
Dob: 80		Osteoartritis	Povećati neovisnost prilikom kućanskih poslova kako bi se mogla brinuti o suprugu, smanjiti bol
Bolesnikova perspektiva	Bol u lijevoj nozi prilikom hodanja	Slabost nogu	Hod uz pomoć (> 200 m) Stajanje (>10 min bez pomoći) Ne može se uspinjati po stubama
			Brine se o suprugu (jako ograničanje) Vrtlarstvo (u potpunosti ograničeno)
Perspektiva medicinskog profesionalca	Tijelna struktura/funkcija		Aktivnosti/sudjelovanje
	Lateralna nestabilnost lijevog koljena		
	Povećan mišićni tonus bedra (2-3 stupnja)		
	Smanjen ROM koljena, ekstenzija 10°		
	Deficit koordinacije		
Mišićna slabost zglobnog obruča			
Mišićna slabost lijeve noge. Centile m. kvadriceps: 0-1			
Kontekstualni čimbenici:		Okolinski:	Osobni:
		Živi na selu, stan na drugom katu, bez dizala, živi na teret društvenih institucija, koristi štake	Visoko motivirana za rehabilitaciju; komorbiditeti; aritmija (I49.9), hipertenzija (I10)

Model odgovora s multidimensionalnim pitanjima

Model odgovora s multidimensionalnim pitanjima nedavno je validiran kroz ICF i to za bolesnike koji imaju jednu od slijedećih bolesti ili stanja: križbolja, RA, OA, debljina ili stanje nakon cerebrovaskularnog

inzulta. Pokazano je da se multidimensionalni model bolje uklapa u okvir ICF-a.

Na primjer, model u kojem su odijeljene svaka od 4 dimenzije - tjelesne strukture, tjelesne funkcije,

aktivnosti i sudjelovanje daje kvalitetnije rezultata nego model koji samo razlikuje tjelesne funkcije i strukture od aktivnosti i sudjelovanja. Stoga različite dimen-

zije mogu olakšati usklađenost ICF sastavnica s drugim mjerama, koje se koriste u kliničkom radu i u istraživanjima (48).

Dodatne prednosti primjene ICF

Mnoge zemlje danas primjenjuju ICF u različitim područjima, ne samo zdravlja, već i socijalnih poslova, rada i obrazovanja. Kada govorimo o zdravstvenom sektoru važno je prepoznati da je ICF značajan ne samo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, već i za druga područja i to ne samo za liječnike već i za ostale profesionalce kao što su fizioterapeuti, radni terapeuti, psiholozi i socijalni radnici. Kao zajednički jezik, ICF mijenja multiprofesionalnu komunikaciju što je vrlo važno u kroničnim i kompleksnim bolestima i stanjima. Također, ICF može poboljšati komunikaciju između bolesnika i profesionalaca, te može postati značajan čimbenik u edukaciji svih profesionalaca uključenih u skrbi bolesnika. ICF će koristiti agencije, oni koji pru-

žaju zdravstvenu skrb i osiguravajuće kuće i institucije, pa se na primjer može koristiti za mišljenje stručnjaka ili kao okvir za razvoj sustava temeljenih na mišljenju eksperata, izvješća u zdravstvu i zdravstvenu statistiku, planiranje u zdravstvu, itd. Tako, ICF može biti koristan i u razvoju budućih sistema plaćanja, kada se mora analizirati ogroman broj informacija, a suvišne informacije izbjegavati. Upravo ICF omogućuje okvir za sakupljanje i analiziranje podataka i univerzalnu terminologiju za usporedbu podataka u svim aspektima koji se odnose na funkcioniranje i zdravlje. ICF predstavlja novi način pogleda na ishode u sferi istraživanja i dovest će do boljeg razumijevanja funkcioniranja nespособnosti i zdravlja (49).

Zaključak

Po prvi put u povijesti medicine imamo univerzalni konceptualni okvir i klasifikaciju za funkcioniranje, nesposobnost i zdravlje, primjenjivu za kliničare i zdravstvene profesionalce, istraživače, zdravstvene institucije, one koji provode zdravstvenu skrb, ali i one koji ju plaćaju. ICF okvir se sve više primjenjuje u kliničkoj praksi za strukturiranje problema bolesnika, osobito u multidisciplinarnoj skrbi. Kako ICF uključuje i kontekstualne čimbenike koji su u međudnosu sa sastavnicama tjelesnih funkcija i struktura aktivnosti i sudjelovanja, vjerojatno je da će ljudi koji koriste ICF

u značajnoj mjeri uzeti u obzir ove čimbenike i interakcije (50).

Iako postoje određeni specifični i psihometrijski instrumenti ili testovi za određene ICF kategorije, nisu razvijeni za sve njih. Stoga su potrebni testovi za specifične ICF kategorije koji bi omogućili primjenu standardiziranih mjerenja različitih područja funkcioniranja. Daljnja istraživanja su potrebna za dobivanje informacija koje će biti temeljene na dokazima glede odgovarajućih intervencija za liječenje u specifičnim ICF kategorijama i specifičnim zdravstvenim stanjima.

Literatura

1. Stucki B. International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF): A promising framework and classification for rehabilitation medicine. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:733-40.

2. *Musculoskeletal Problems and Functioning Limitations: The Great Public Health Challenge for the 21st Century*. Geneva: World Health Organization. 2003.

3. Üstün B, Chatterji S, Kostanjsek N. Comments from WHO for the Journal of Rehabilitation Medicine Special Supplement of the ICF Core Sets. *J Rehabil Med* 2004;36(suppl 44):7-8.

4. WHO. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: World Health Organization. 2001.

5. Weigl M, Cieza A, Kostanjsek N, Kirschneck M, Stucki G. The ICF comprehensively covers the spectrum of health problems encountered by health professionals in patients with musculoskeletal conditions. *Rheumatology* 2006;45:1247-54.

6. Weigl M, Cieza A, Cantista P, Stucki G. Physical disability due to musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:167-90.

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

8. Stucki G, Cieza A. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Sets for rheumatoid arthritis: a way to specify functioning. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 2):ii40-5.

9. Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ. i sur. AIMS 2. *Arthritis Rheum* 1992;35:1-10.

10. Cieza A, Stucki G. Understanding functioning, disability and health in rheumatoid arthritis: the basis for rehabilitation care. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:183-9.

11. Felson DT. Obesity and vocational and avocational overload of the joint as risk factors for osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;70(suppl):2-5.

12. Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Disease-modifying anti-rheumatic drug use according to the

'sawtooth' treatment strategy improves the functional outcome in rheumatoid arthritis: results of a long-term follow-up study with review of the literature. *Rheumatology* (Oxford) 2000;39:34-42.

13. Porter JM, Gyi DE. The prevalence of musculoskeletal troubles among car drivers. *Occup Med* (Oxford) 2002;52:4-12.

14. van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:761-75.

15. de Croon EM, Sluiter JK, Nijssen TF, Dijkmans BA, Lankhorts GJ, Frings-Dresen MH. Predictive factors for work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1362-7.

16. Meyers AR, Anderson JJ, Miller DR, Shipp K, Hoenig H. Barriers, facilitators and access for wheelchair users: substantive and methodologic lessons from a pilot study of environmental effects. *Soc Sci Med* 2002;55:1435-46.

17. Cedraschi C, Allaz AF. How to identify patients with a poor prognosis in daily clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:577-91.

18. Verbrugge LM, Juarez L. Profile of arthritis disability: II. *Arthritis Rheum* 2006;55:102-13.

19. Suter PB. Employment and litigation: improved by work, assisted by verdict. *Pain* 2002;100:249-57.

20. Hurst J, Siciliani L. *Tackling Excessive Waiting Times for Elective Surgery: A Comparison of Policies in Twelve OECD Countries*. Paris: OECD. 2003.

21. Brown GK, Nicassio PM. Development of a questionnaire for the assessment of active and passive coping strategies in chronic pain patients. *Pain* 1987;31:53-64.

22. Bandura A. *Self-efficacy in changing societies*. Cambridge: Cambridge University Press. 1995:2.

23. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:737-63, viii.

24. Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1851-7.

25. Sharma L, Cahue S, Song J, Hayes K, Pain YC, Dunlop D. Physical functioning over three years in knee osteoarthritis: role of psychosocial, local mechanical, and neuromuscular factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:3359-70.

26. Nordin M, Heibert R, Pietrek M, Alexander M, Crane M, Lewis S. Association of comorbidity and outcome in episodes of nonspecific low back pain in occupational populations. *J Occup Environ Med* 2002;44:677-84.

27. Krishnan E, Hakkinen A, Sokka t, Hannonen P. Impact of age and comorbidities on the criteria for remission and response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1350-2.

28. Ettinger WH, Davis MA, Neuhaus JM, Mallon KP. Long-term physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES I: effects of comorbid medical conditions. *J Clin Epidemiol* 1994;47:809-15.

29. Callahan LF. Social epidemiology and rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:110-5.

30. Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for low back pain. *Spine* 2000;25:2114-25.

31. Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Physical load during work and leisure time as risk factors for back pain. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:387-403.

32. Stoll T, Huber E, Seifert B, Michel BA, Stucki G. Maximal isometric muscle strength: normative values and gender-specific relation to age. *Clin Rheumatol* 2000;19:105-13.

33. van Lankveld W, van't Pad Bosch P, Bakker J, Terwindt S, Franssen M, van Riel P. Sequential occupational dexterity assessment (SODA): a new test to measure hand disability. *J Hand Ther* 1996;9:27-32.

34. Cieza A, Stucki G. Content comparison of health-related quality of life (HRQOL) instruments based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *Qual Life Res* 2005;14:1225-37.

35. Mannion AF, Junge A, Taimela S, Muntener M, Lorenzo K, Dvorak J. Active therapy for chronic low back pain: Part 3. Factors influencing self-rated disability and its change following therapy. *Spine* 2001;26:920-9.

36. Ayis S, Arden N, Doherty M, Pollard B, Johnston M, Dieppe P. Applying the Impairment, Activity Limitation, and Participation Restriction Constructs of the ICF Model of Osteoarthritis and Low Back Pain Trials: A Reanalysis. *J Rheumatol* 2010;[epub ahead of print].

37. <http://www.who.int/classifications/icf/whodasii/en/index.html> pristup: 03.kolovoza 2010.

38. <http://www.who.int/classifications/icf/training/icfchecklist.pdf> pristup: 03.kolovoza 2010.

39. Stucki G, Cieza A, Geyh S. i sur. ICF Core sets for rheumatoid arthritis. *J Rehabil Med* 2004;36(suppl 44):87-93.

40. Weigl M, Cieza A, Andersen A, Kollerits B, Amann E, Stucki G. Identification of the most relevant ICF categories in patients with chronic health conditions: a Delphi exercise. *J Rehabil Med* 2004;36(suppl 44):12-21.

41. Brockow T, Cieza A, Kuhlow H. i sur. Identifying the concepts in outcome measures of clinical trials on musculoskeletal disorders and chronic wide spread pain using the International Classification of Functioning, Disability and Health as a reference. *J Rehabil Med* 2004;36(suppl 44):30-6.

42. Ewert T, Fuessl M, Cieza A. Identification of the most common patient problems in patients with chronic conditions using the ICF checklist. *J Rehabil Med* 2004;36(suppl 44):22-9.
43. Stier-Jarmer M, Cieza A, Borchers M, Stucki G. How to apply the ICF and ICF core sets for low back pain. *Clin J Pain* 2009;25:29-38.
44. Rauch A, Cieza A, Stucki G. How to apply the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008;44:329-42.
45. Stucki G, Ewert T. How to assess the impact of arthritis on the individual patient: the WHO ICF. *Ann Rheum Dis* 2005;64:664-8.
46. Guzman J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary bio-psycho-social rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(I):CD000963.
47. Verhoef J, Toussaint PJ, Putter H, Zwetsloot-Schonk JH, Vliet Vlieland TP. The impact of introducing an ICF-based rehabilitation tool on staff satisfaction with multidisciplinary team care in rheumatology: an exploratory study. *Clin Rehabil* 2008;22:23-37.
48. Ewert T, Allen DD, Wilson M, Üstün B, Stucki G. Validation of the International Classification of Functioning, Disability and Health framework using multidimensional item response modeling. *Disabil Rehabil* 2010;32(17):1397-405.
49. Stucki G. Understanding disability. *Ann Rheum Dis* 2003;26:289-90.
50. Stucki G, Ewert T, Cieza A. Value and application of the ICF in rehabilitation medicine. *Disabil Rehabil* 2002;24:932-8.

¹Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA U BOLESTIMA SUSTAVA ZA KRETANJE ULTRASONOGRAPHY IN LOCOMOTOR SYSTEM DISEASES

Marijana Pervan¹ ♦ Porin Perić²

Sažetak

Značajna je uloga dijagnostičkog ultrazvuka uz upotrebu obojenog doplera kako u dijagnosticiranju bolesti lokomotornog sustava tako i u praćenju aktivnosti bolesti i uspješnosti primjenjene terapije. To je metoda koja pokazuje visoku osjetljivost, dostupna je, financijski povoljna i ne izlaže bolesnike ionizirajućem zračenju. Osobito valja istaknuti ranu dijagnostičku vrijednost ultrazvuka odnosno osjetljivost i prednost ultrazvuka pred konvencional-

nim snimkama. Omogućuje vizualizaciju intraartikularnih i periartikularnih struktura. Otkrivanje promjena na zglobovima i mekim čestima omogućuje primjenu pravovremene i adekvatne terapije, upućuje na daljnje dijagnostičke postupke i praćenje bolesnika. Potrebna je kvalitetna oprema, educirani ultrasoničari te precizno definirana mjesta pregleda pojedinog zgloba obzirom na klinički nalaz, a dogovorno s fizijatrima i reumatolozima kao dio timskog rada.

Ključne riječi

ultrazvuk, obojeni dopler, artikularne i periartikularne strukture

Summary

Ultrasonography and Doppler sonography have a significant role in detecting structural changes of joints and soft tissues, in clinical follow-up and evaluation of therapy. Ultrasonography is sensitive, available, inexpensive method, as well as the method without ionization effects. It is method that has a high sensitivity when compared with conventional radiography. It clearly demonstrates joint and soft tissue abnormalities and

may be recommended in early evaluation, monitoring of response to therapy and disease activity monitoring. In some patients ultrasonographic findings suggest application of the other imaging modalities and diagnostic procedures. Ultrasound should be the part of a teamwork of experienced radiologist, physiatrists, and rheumatologist. It implies adequate equipment, defined site of examination based on clinical exam.

Keywords

ultrasonography, Doppler sonography, articular and periarticular structures

Uvod

Cilj ovog pregleda je evaluacija uloge i mogućnosti ultrazvuka u dijagnostici bolesti lokomotornog sustava. Ultrazvuk je "imaging" tehnologija koja predstavlja jednu od najvažnijih neinvazivnih dijagnostičkih metoda, bez ionizirajućeg zračenja, dostupnu, pouzdanu i financijski povoljnu. Zbog nabrojanih prednosti zauzima visoko mjesto u raznim dijagnostičkim algoritmima. Danas predstavlja praktično rutinsku dijagnostičku pretragu

u kliničkoj medicini. Prvi je puta primijenjen u dijagnostičke svrhe početkom četrdesetih godina ovog stoljeća. Prvi ultrazvučni uređaj s B modom razvio se 1952. godine, a 1954. izumljen je prvi dvodimenzionalni "compound-scanner" što je omogućilo direktno prislanjanje sonde na kožu bolesnika. "Real-time" ultrazvučni uređaji počeli su se primjenjivati 1966. godine, što se može zapravo smatrati ultrazvučnim ekvivalentom dijasko-

mr.sc. Marijana Pervan
Bukovac 96b ♦ 10000 Zagreb
e-mail: marijana.pervan@zg.htnet.hr

piji. Pravi procvat je klinička ultrasonografija doživjela otkrićem sive skale na B-skeneru sedamdesetih godina prošlog stoljeća. 1978. godine je R. Graf počeo s primjenom ultrazvuka u dijagnostici lokomotornog sustava i to pri pregledu dječjih kukova (1).

U dijagnostici bolesti lokomotornog sustava najčešće se upotrebljavaju visokofrekvencijske linearne sonde frekvencija između 2-15 MHz s dobrom rezolucijom. Značajno mjesto zauzimaju tzv. specijalne sonde za pregled pojedinih zglobova npr. sonda oblikovana poput hokojeskog štapa za pregled malih zglobova šaka. 1956. godine počinje uporaba fizikalnog principa nazvanog Dopplerov učinak (2). U rutinskoj je primjeni u dijagnostici bolesti lokomotornog sustava od 1994. godine. Dopplerov se učinak najčešće primjenjuje pri pregledu krvnih žila te se analiziraju doplerski pomaci ultrazvuka raspršenog na eritrocitima (2). Primjena Dopplerovog učinka omogućila je i intravenoznu primjenu ultrazvučnog kontrasta i kontrast-specifičnu metodu oslikavanja nazvanu harmoničkim oslikavanjem (harmonic imaging) (2). Razvoj i usavršavanje visokofrekvencijskih linearnih sonda je znatno utjecao na mogućnosti i primjenu ultrazvuka u evaluaciji lokomotornog sustava (3). Ultrazvučna je metoda visokosenzitivna, ali i nespecifična u evaluaciji lokomotornog sustava, a osobita joj je vrijednost u analizi intraartikularnih i periartikularnih struktura (4). Ultrazvukom je moguće vizualizirati detalje intraartikularnih struktura - oblik i konturu artikulacijskih površina, razlikovati promijenjenu i zadebljanu sinovijalnu membranu od sinovijalne tekućine, razlikovati intraartikularni izljev i procijeniti njegovu količinu i ehogenost od periartikularnih promjena, mjeriti debljinu hrskavice i detektirati oštećenja hrskavice i

Dijagnostički ultrazvuk

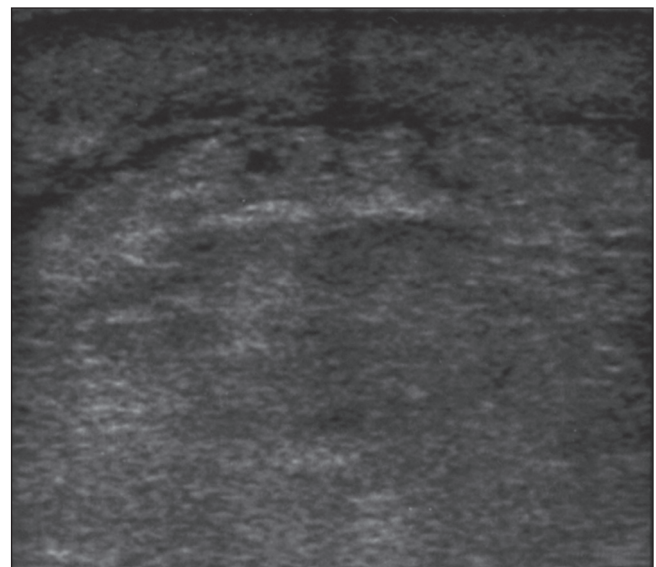
Precizne smjernice ultrazvučnog pregleda su: analizirati meke česti, uočiti promjene ehoteksture, prekid kontinuiteta, te zadebljanje ovojnice tetiva, vizualizirati zglobni prostor - procijeniti njegovu širinu, utvrditi postojanje izljeva i njegovu količinu semikvantitativnom metodom po stupnjevima (0 - bez izljeva, 3 - veća količina izljeva), procijeniti ehogenost izljeva, ispratiti konture zglobne površine, s osvrtom na iregularnost, otkriti oštećenja hrskavice, utvrditi postojanje rubnih osteofita, utvrditi postojanje erozivnog procesa te opisati semikvantitativno (0 - pravilna površina, 3 - brojne erozije). U slučaju pozitivnog nalaza zadebljanja sinovije > 1 mm/, izljeva i/ili erozija odrediti intenzitet perfuzije sinovije obojenim doplerom kvantitativnim pokazateljem - mjerenjem indeksa otpora (RI) odnosno power-doplerom te izraziti semikvantitativnom metodom po stupnjevima (od stupnja 0 - bez vaskularizacije do stupnja 3 - vrlo intenzivna vaskularizacija).

Naime, poznato je da je u upalnoj reumatskoj bolesti povećana vaskularizacija sinovijalne membrane kao

male koštane erozije posebno u ranom stadiju osteoartrisa (4). Ultrazvuk omogućuje pregled mekih česti: supkutano tkiva, mišića, tetiva i krvnih žila - vizualizaciju vaskularizacije odnosno intenziteta perfuzije koji ovisi o upalnoj aktivnosti sinovijalne membrane i periartikularnog tkiva - obojenim doplerom, što je osobito korisno u procjeni kliničke aktivnosti bolesti (3,5).

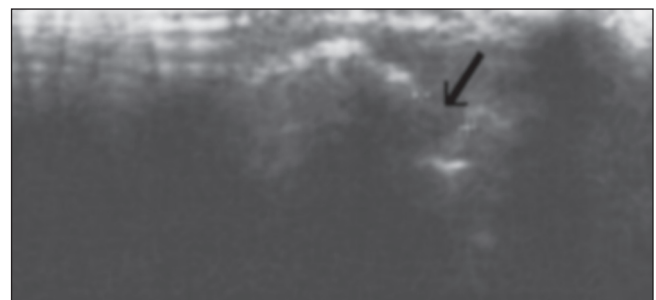
Bolesnike je potrebno pregledati u standardnim projekcijama - transverzalnim i longitudinalnim presjecima, čime se relativno brzo omogućuje otkrivanje i lokacija patologije (4). Dodatnu pažnju treba posvetiti tehničkom dijelu pregleda kako bi se izbjegao pritisak sondom na pregledavani zglob i time narušio intenzitet signala power-doplera (6,7).

Slika 1. Potkožni edem
Figure 1. Subcutaneous edema



posljedica hiperplazije kapilara i venula, ali i većih krvnih žila (2). Power-dopler je pogodan za analizu tkiva s niskom brzinom krvnog protoka kao što je sinovija, njime se detektira hipervaskularizacija, a u pregledavanim se arterijama upotrebom pulsirajućeg doplera uočavaju niskorezistentni arterijski protoci, te je moguće

Slika 2. Rubna erozija radijalne konture
glave metakarpalne kosti
Figure 2. Marginal erosion of the radial aspect
of the metacarpal head

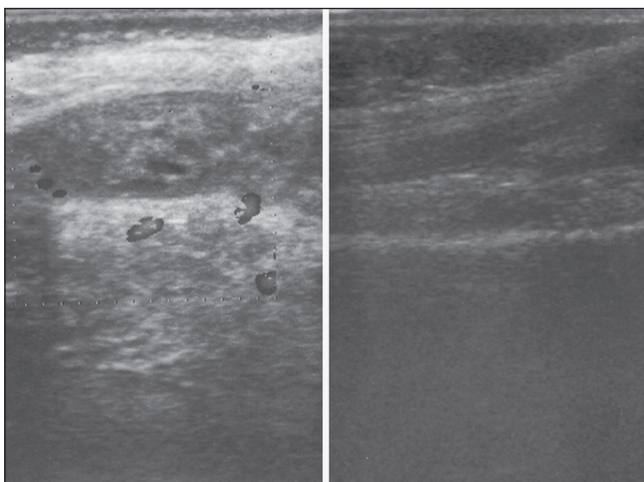


dijagnosticirati sinovitis - diferencirati panus od nede-struktivne sinovijalne hipertrofije (7).

Ultrazvuk zauzima posebno mjesto u evaluaciji i praćenju bolesnika s reumatskim bolestima, a u ranoj fazi bolesti superioran je u odnosu na konvencionalne snimke u otkrivanju znakova upale i destrukcije (8). Osobita je vrijednost upotrebe obojenog doplera u procjeni intenziteta sinovijalne prokrvljenosti kao pokazatelja aktivnosti i predvidljivosti bolesti (9,10).

Konvencionalne snimke i nadalje predstavljaju "zlatni standard" u obradi bolesnika zbog svoje pristupačnosti iako su ograničenih dijagnostičkih vrijednosti. Njima se rijetko mogu otkriti strukturalne promjene (promjena širine zglobnog prostora, iregularnost zglobne površine, rubne erozije, periartikularna osteoporoza) prije razdoblja od 6-12 mjeseci od pojave simptoma reumatoidnog artritisa ili seronegativne artropatije. Pregledom medicinske literature u posljednjih desetak godina objavljeni su mnogobrojni radovi u kojima se uspoređuju konvencionalna radiologija, scintigrafija skeleta, ultrazvuk i magnetska rezonanca u dijagnostici i praćenju

Slika 3. Gust, hiperehogen izljev u suprapatelarnoj burzi, s naglašenom rubnom vaskularizacijom prije i nakon terapije
Figure 3. Dense, hyperechogenic fluid in the suprapatellar bursa, with increased marginal vascularity before and after therapy



Literatura

1. Matasović T. *Diagnostic Ultrasound of the Locomotor System*. 1st ed. Zagreb: Školska knjiga. 1990:5.
2. Brkljačić B. *Dopler krvnih žila*. 1 izd. Zagreb: Medicinska naklada. 2000:1-14,210.
3. Widekamm C, Koller M, Weber M, Kainberger F. Diagnostic value of high-resolution B-mode and doppler sonography for imaging of hand and finger joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):325-33.
4. Gibbon WW. Rheumatology screening: new imaging opportunity. *Diagn Imag* 1998;20 Suppl 3:26-30.
5. Varsamidis K, Varsamidou E, Tjetjis V, Mavropoulos G. Doppler sonography in assessing disease

aktivnosti bolesti oboljelih od reumatskih bolesti (9,10). Veća je osjetljivost ultrazvuka u usporedbi sa konvencionalnim snimkama, te gotovo jednaka osjetljivost i specifičnost uz primjenu kontrastnog sredstva u usporedbi s magnetskom rezonancom (9,10).

Ultrazvuk zauzima značajno mjesto u procjeni uspješnosti terapije.

Prednost je metode u dostupnosti, mogućnosti ponavljanja pretrage, izostanku ionizirajućeg zračenja, bolesnici ju dobro podnose, a jedini je mogući nedostatak potrebna strpljivost za obradu detalja (pregled zglobne površine; analizu sinovije, zglobnog izljeva i erozivnog procesa) te dužina pregleda što se znatno smanjuje iskustvom pregledavača (11).

Primjena ultrazvuka u dijagnostici te prema potrebi i drugih radioloških metoda (konvencionalne snimke, kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonanca, scintigrafija) omogućuje pravovremeno postavljanje dijagnoze i time odgovarajući terapijski pristup i promjenu ishoda bolesti (12). Mnogi autori naglašavaju vrijednost ultrazvučno vođene punkcije i intraartikularne primjene lijeka.

Potrebna je kvalitetna oprema, educirani ultrasoničari te precizno definirana mjesta pregleda pojedinog zgloba obzirom na klinički nalaz, a dogovorno s fizijatrima i reumatolozima kao dio timskog rada. Pregledom medicinske literature u posljednjih desetak godina objavljeni su mnogobrojni radovi u kojima se uspoređuju konvencionalna radiologija, scintigrafija skeleta, ultrazvuk i magnetska rezonanca u dijagnostici i praćenju aktivnosti bolesti oboljelih od reumatskih bolesti. Pri svakom ultrazvučnom pregledu potrebno je utvrditi postoji li korelacija kliničke slike, laboratorijskih nalaza i morfoloških promjena registriranih pri ultrazvučnom pregledu i analizi vaskularizacije, te usporediti nalaz s nalazima ostalih radioloških pretraga.

Time je potvrđena vrijednost ultrazvuka i obojenog doplera kao brze, relativno dostupne i jednostavne metode.

activity in rheumatoid arthritis. *Ultrasound Med Biol* 2005;31(6):739-43.

6. Grassi W, Tittarelli E, Pirani O. et al. Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:243-247.

7. Joshua F, de Carle R, Rayment M. et al. Power Doppler "blanching" after the application of transducer pressure. *Australas Radiol* 2005;49(3):218-21.

8. Ostergaard M, Ejberg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):91-116.

9. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S. et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(4):640-4.

10. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31(4):699-714.

11. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*

12. Hunter DJ, Conaghan PG. Imaging outcomes and their role in determining outcomes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(2):157-62.

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

STANDARDIZIRANI ULTRAZVUČNI PREGLED RAMENA - NORMALAN NALAZ I PRIKAZ OSNOVNIH PATOLOŠKIH PROMJENA

STANDARDISED ULTRASOUND SCANNING OF THE SHOULDER - NORMAL AND BASIC PATHOLOGICAL FINDINGS

Nadica Laktašić-Žerjavić ♦ Porin Perić

Sažetak

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) je neinvazivna, neionizirajuća i jeftina dijagnostička metoda oslikavanja. Korisna je u dijagnostici patoloških promjena mekih tkiva i zglobova, a rame je jedan od najčešće analiziranih zglobova. Dijagnostički UZV se smatra nadopunom kliničkom pregledu i ima veću osjetljivost i specifičnost u detekciji razdora rotatorne manšete od kliničkog pregleda. Za ultrazvučni pregled ramena koristi se linearna sonda visoke frekvencije (7,5-15 MHz) i visoke rezolucije. Ultrazvučni pregled ramena uključuje poprečni i uzdužni prikaz tetiva duge glave dvoglavog mišića nadlaktice, subskapularisa, supraspinatusa i infrapinatusa

te prikaz subakromijalne-subdeltoidne (SA/SD) burze, humeroskapularnog i akromioklavikularnog (AC) zgloba. Najčešće se UZV-om prikazuje izljev oko tetive duge glave bicepsa i u SA/SD burzi, tendinoza ili razdor u području tetive supraspinatusa i degenerativne promjene u AC zglobu. U upalnim artropatijama u ramenu se prikazuje izljev i sinovijalna hipertrofija humeroskapularnog zgloba. Za detekciju sinovijalne vaskularizacije koristi se power doppler (PD).

U ovom članku prikazana je standardizirana tehnika ultrazvučnog pregleda ramena kao i slike normalnog nalaza ramena i osnovnih patoloških promjena.

Ključne riječi

dijagnostički ultrazvuk, osteoartritis, sinovitis, tendinitis, rame

Summary

Diagnostic ultrasound (US) is noninvasive, nonionising and cost-effective imaging diagnostic technique. It has emerged as a useful imaging modality for the diagnosis of joint and soft tissue pathology. The shoulder is probably the most frequently analyzed joint. Diagnostic US can be considered as an extension of physical examination and has better sensitivity and specificity for the detection of rotator cuff tendon tear compared to the physical examination. A high frequency linear probe (7.5-15 MHz) with high resolution transducer should be used. US investigation of the shoulder includes scanning of the long head of the biceps, the subscapularis, the supraspinatus, and the infraspinatus ten-

don in longitudinal and transverse planes, and scanning of the subacromial-subdeltoid (SA/SD) bursa, glenohumeral (GH) and acromioclavicular (AC) joint. The most frequent US findings of the shoulder are effusion in the long head of the biceps tendon, and in the SA/SD bursa, tendinosis or tear of the supraspinatus tendon, and the degenerative changes of the AC joint. In inflammatory arthropathies synovial effusion and hypertrophy of the GH joint can be evaluated. Power Doppler sonography is used for detection of synovial vascularisation.

In this paper standardized technique for the US examination of the shoulder is described. Pictures of normal and some basic pathological findings are presented.

Keywords

ultrasonography, osteoarthritis, synovitis, tendonitis, shoulder

mr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić

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

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

Ultrazvučni pregled ramena predstavlja neinvazivnu i neionizirajuću metodu oslikavanja koja daje brzi uvid u mekotkivne strukture ramena. Predstavlja nadopunu kliničkom pregledu i trebao bi biti dostupan u svakoj reumatološkoj ambulanti uz krevet bolesnika (engl. bedside diagnostic modality). Posebice je koristan u detekciji promjena tetiva rotatorne manšete i duge glave dvoglavog mišića nadlaktice (muskulus biceps brachii - biceps) predstavljajući senzitivniju i specifičniju metodu u odnosu na klinički pregled (1). Obzirom na složenu anatomiju ramena za kvalitetan ultrazvučni pregled neophodno je dobro poznavanje anatomije i sonoanatomije ramena, tehnike pregleda te mogućih grešaka pri pregledu. Ultrazvučni pregled ramena uvijek uključuje i pregled akromioklavikularnog (AC) zgloba te suprotnog ramena. Samo rame se prikazuje s prednje, stražnje i aksilarne strane uz prikaz struktura u uzdužnom (engl. longitudinal scan) i poprečnom (engl. transversal scan) presjeku. Dinamički pregled nadopuna je statičkom i omogućuje bolji prikaz tetiva rotatorne manšete u području ispod akromiona, kao i prikaz subluksacije ili luksacije tetive duge glave bicepsa (2,3). Power Doppler (PD) pretragom može se detektirati prisutnost hiperemije odnosno protoka krvi u sinovijalnim strukturama koji indirektno ukazuje na upalnu aktivnost (npr. u sinovijalnoj ovojnici tetive duge glave bicepsa, u sinoviji humeroskapularnog zgloba ili subakromijalne/subdeltoidne burze - SA/SD), (2,4).

Za pregled ramena poželjno je koristiti linearnu sondu frekvencije 7,5 do 15 MHz. Za prikaz površno smještenih struktura koristi se viša frekvencija (npr. za prikaz AC zgloba) koja omogućuje dobru rezoluciju i kvalitetan prikaz površno smještenih mekih tkiva. Za pregled dublje smještenih struktura koristi se niža frekvencija od 7,5-10 MHz (npr. za prikaz stražnjeg recessa ramena), (2,3). Ultrazvučni pregled ramena mora biti standardiziran i sistematičan. Navedeno osigurava reproducibilnost pretrage u istog bolesnika kao i usporedbu s drugim bolesnicima te povećava osjetljivost i specifičnost metode za detektiranje promjena u ramenu. Standardizacija pretrage znači da se pojedine strukture prikazuju uvijek na isti način tj. u točno određenom položaju ultrazvučne sonde i bolesnika uz prikaz koštanih

struktura (glava humerusa, glenoid, korakoidni nastavak, akromion i klavikula) kao smjerokaza ili orijentacijskih točaka (engl. bony landmarks). Osnovno pravilo je da se pri sumnji na patološku promjenu ona uvijek mora prikazati u dva smjera. To znači da je uvijek potrebno u točki u kojoj je postavljena sumnja na patološku promjenu zarotirati sondu za 90 stupnjeva kako bi se potvrdila prisutnost abnormalnosti u dvije ravnine. Time se u velikoj mjeri uklanjaju pogreške uzrokovane artefaktima pri pregledu. Pregled ramena olakšava činjenica da su dvije najpovršnije strukture u ramenu uvijek koža s potkožnim masnim tkivom i deltoidni mišić ispod nje. Tako se tetive rotatorne manšete u pravilu nalaze u trećem sloju gledano od površine. Pregled ramena mora teći uvijek istim redosljedom tj. mora biti sistematičan. Također pregled ramena uvijek uključuje i pregled suprotnog ramena jer se uspoređivanjem sa suprotnim, najčešće zdravim ramenom, može olakšati postavljanje dijagnoze. Uvježbanom ispitivaču potrebno je oko 15-tak minuta za UZV pregled ramena. Kako je ultrazvučni pregled ramena semiobjektivna metoda (tj. nalaz uvelike ovisi o vještini i znanju liječnika te o kvaliteti UZV aparata) poželjno je da ultrazvučnom pregledu prethodi uzimanje anamneze i dobar klinički pregled ramena (2,3).

Ponekad je za postavljanje točne dijagnoze potrebno koristiti i druge metode oslikavanja (klasični radiogram ramena, kompjutoriziranu tomografiju - CT ili magnetsku rezonanciju - MR ramena). UZV i MR imaju podjednaku senzitivnost i specifičnost u detekciji razdora tetiva rotatorne manšete, posebice u detekciji kompletnog razdora (5), no MR ramena je superiornija metoda u odnosu na UZV u razlikovanju sinovijalne hipertrofije i izljeva u ramenu (6). Korištenjem PD UZV-a u velikoj mjeri je olakšano razlikovanje sinovijalne hipertrofije i izljeva u ramenu. Pri detekciji razdora tetiva rotatorne manšete korelacija ultrazvučnog nalaza i intraoperativnog nalaza je dobra i iznosi oko 90% za kompletni razdor tetiva rotatorne manšete i oko 70% za djelomičan razdor tetiva rotatorne manšete (5,7). Osim u dijagnostičke UZV ramena koristi se i u terapijske svrhe pri ultrazvučno vođenoj punkciji zgloba ili aplikaciji glukokortikoida (8), a opisana je i ultrazvučno vođena lavaža kalcifikata u području ramena (9).

Sistematski i standardizirani ultrazvučni pregled ramena

Akromio-klavikularni zglob

Bolesnik sjedi ispred ispitivača licem i trupom okrenutim prema ispitivaču. Ruka bolesnika položena je uz tijelo i flektirana u laktu pod kutem od 90 stupnjeva. Sonda se postavlja okomito na AC zglob s gornje strane paralelno s uzdužnom osovinom zgloba (engl. long-axis view in coronal plane), (slika 1a). Na UZV snimci jasno se razabire zglobna pukotina, a unutar zgloba nalazi se hiperehogeni trokutasti disk vezan za zglobnu čahuru i AC

ligament koji pojačava čahuru (slika 1b). Ovim prikazom mogu se vidjeti degenerativne promjene AC zgloba (osteofiti na obje strane zgloba), izljev u zglobu kod upale i distazata zglobnih tijela iza ozljede (10,11).

Tetiva duge glave

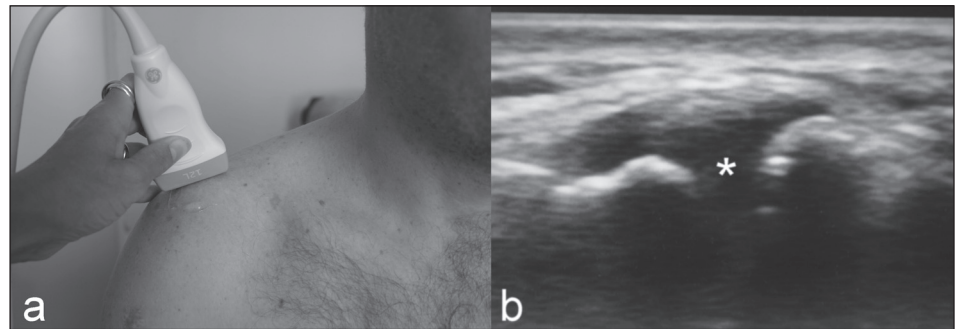
dvoglavog mišića nadlaktice - bicepsa

Tetiva bicepsa se prvo prikazuje poprečno tzv. prednjim transversalnim pristupom u neutralnom položaju (engl. transversal, axial or short-axis scan). Bo-

lesnik sjedi ispred ispitivača licem i trupom okrenutim prema ispitivaču. Ruka bolesnika položena je uz tijelo i flektirana u laktu pod kutem od 90 stupnjeva, pri tome je podlaktica blago usmjerena prema suprotnom koljenu kako bi se postigla blaga unutarnja rotacija u ramenu, a šaka je u položaju supinacije (slika 2a). Sonda se postavlja poprečno na uzdužnu osovinu nadlaktice kako bi se dobio transversalni prikaz tetive duge glave dvoglavog mišića nadlaktice u intertuberkularnom sulkusu (slika 2b). Tetiva se prikazuje kao okrugla, oštro ograničena, uglavnom hiperehogena struktura s gustim točkastim uzorkom (koji odgovara poprečnom presjeku tetivnih niti). Medijalna orijentacijska točka je mali tuberkul humerusa, a lateralna orijentacijska točka je veliki tuberkul humerusa između kojih se nalazi uložena tetiva. Površno od tetive nalazi se deltoidni mišić i koža s potkožnim tkivom. Prosječna debljina tetive na poprečnom presjeku iznosi u zdravih ljudi 5 mm (2,9-7,1 mm). Pomakom sonde prema proksimalno tetiva se prati u intraartikularnom dijelu, a prema distalno (3-4 cm) tetiva se prati sve do miotendinoznog spoja. Oko tetive u tetivnoj ovojnici obično nema izljeva. Izljev oko tetive ukazuje na tenosinovitis i prikazuje se kao anehogeni *halo* širi od 2 mm oko tetive, a obično je praćen drugim promjenama na ramenu (najčešće degenerativnim promjenama i/ili rupturom u području tetiva rotatorne manšete u sklopu sindroma subakromijalnog sraza i/ili izljevom u humeroskapularnom zglobu kod sinovitisa ramena u sklopu upalnih reumatskih promjena). Mala količina izljeva (1-2 mm) se ne smatra patološkim nalazom. Prazan bicipitalni sulkus ukazuje na rupturu ili dislokaciju tetive. U ovom položaju dinamičkom pretragom može se detektirati i subluksacija ili

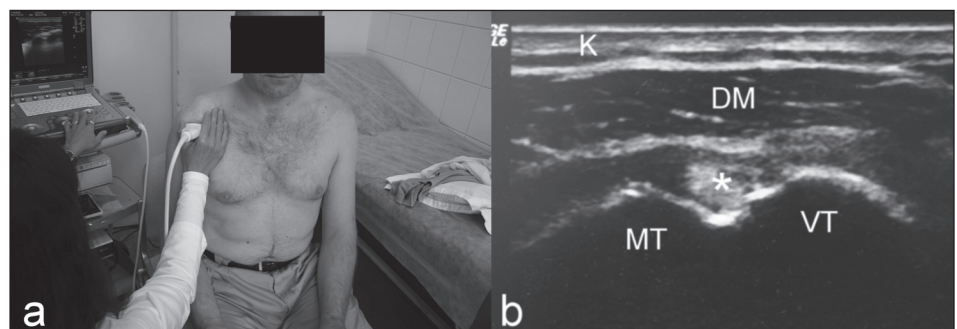
dislokacija tetive bicepsa iz bicipitalnog sulkusa. Kod dinamičke pretrage iz početnog položaja ruka se pokreće aktivno ili pasivno u unutarnju i vanjsku rotaciju u ramenu pri čemu je potrebno održati položaj fleksije u laktu od 90 stupnjeva i addukcije nadlaktice. Tetiva se najčešće pomakne iz žlijeba prema medijalno preko malog tuberkula što se može prikazati pomicanjem ruke iz nutralnog položaja prema vanjskoj rotaciji u ramenu i obrnuto kad se tetiva može vratiti na svoje mjesto.

Slika 1. Prikaz akromioklavikularnog zgloba
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni prikaz
 Figure 1. Image of the acromioclavicular joint
 a - position of the patient and probe b - ultrasound image



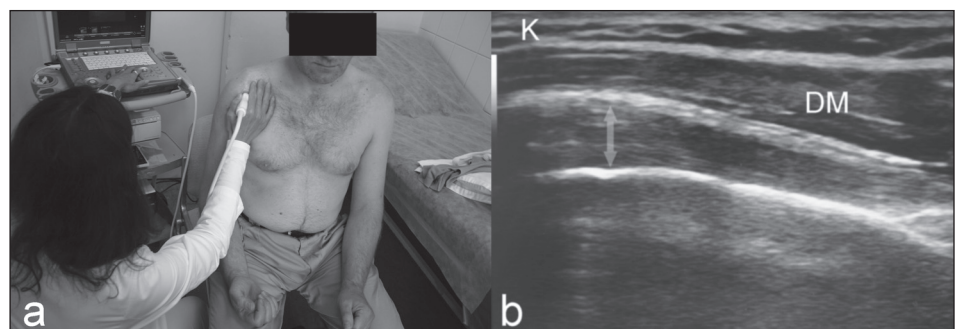
* - zglobna pukotina akromioklavikularnog zgloba

Slika 2. Poprečni prikaz tetive duge glave dvoglavog mišića nadlaktice
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni poprečni prikaz tetive
 Figure 2. Transverse image of the long head biceps brachii tendon
 a - position of the patient and probe b - transverse ultrasound image of the tendon



K - koža i potkožno tkivo DM - deltoidni mišić MT - mali tuberkul humerusa
 VT - veliki tuberkul humerusa * - tetiva duge glave bicepsa

Slika 3. Uzdužni prikaz tetive duge glave dvoglavog mišića nadlaktice
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni uzdužni prikaz tetive
 Figure 3. Longitudinal image of the long head biceps brachii tendon
 a - position of the patient and probe b - longitudinal ultrasound image of the tendon

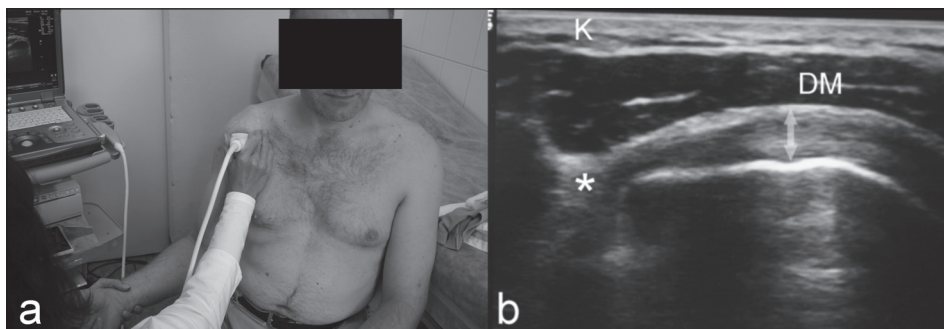


K - koža i potkožno tkivo DM - deltoidni mišić
 ↔ - tetiva duge glave bicepsa

Tetiva se zatim prikazuje uzdužno tzv. prednjim longitudinalnim pristupom u neutralnom položaju (engl. longitudinal, sagittal or long-axis scan). Kako bi se dobio longitudinalni prikaz tetive sonda se vraća u početni položaj i rotira za 90 stupnjeva (slika 3a) te se tetiva uzdužno prati prema distalno sve do prijelaza u mišić (slika 3b). Pri tome važno je cijelim putem dobiti oštar prikaz nadlaktične kosti. Kako bi se navedeno postiglo obično je potrebno distalni kraj sonde usmjeriti malo

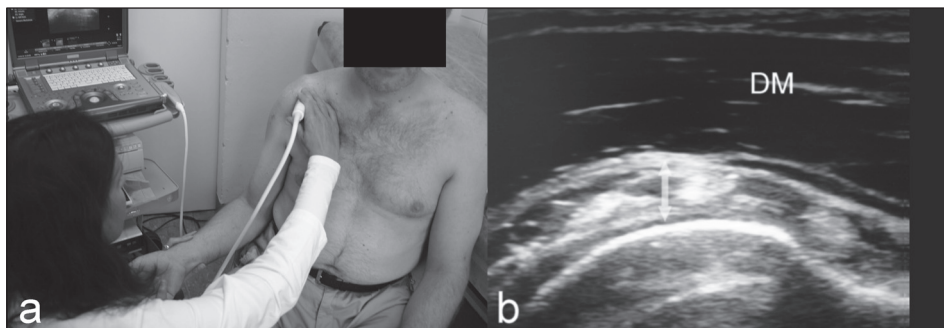
prema medijalnoj liniji, a malim nagibima sonde izbjeći anizotropiju. Na ekranu gledajući od površine prikazuje se koža i potkožno masno tkivo, deltoidni mišić, tetiva duge glabe bicepsa ispod koje je ehogena linja nadlaktične kosti u najdubljem sloju. Tetiva se pomicanjem sonde prema distalno prati do miotendinoznog spoja. Prosječna debljina tetive na uzdužnom presjeku u zdravih ljudi iznosi 2,6 mm (1,2-4,0 mm). Degenerativno promijenjena tetiva je deblja, hiperehogena i gubi normalnu fibrilarnu strukturu - tendinoza. Oko zdrave tetive nema izljeva. Izljev se prikazuje kao anehogeni sloj između tetivne ovojnice i tetive u kojem na PD-u nema znakova protoka - akutni tenosinovitis. Zadedbljana sinovijalna ovojnica tetive prikazuje se kao hipoehogeni sloj unutar tetivne ovojnice tj. između ovojnice i tetive u kojem se na PD-u registriraju znakovi vaskularizacije - kronični tenosinovitis (2,3,12,13).

Slika 4. Uzdužni prikaz tetive subskapularnog mišića
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni uzdužni prikaz tetive
 Figure 4. Longitudinal image of the subscapularis muscle tendon
 a - position of the patient and probe b - longitudinal ultrasound image of the tendon



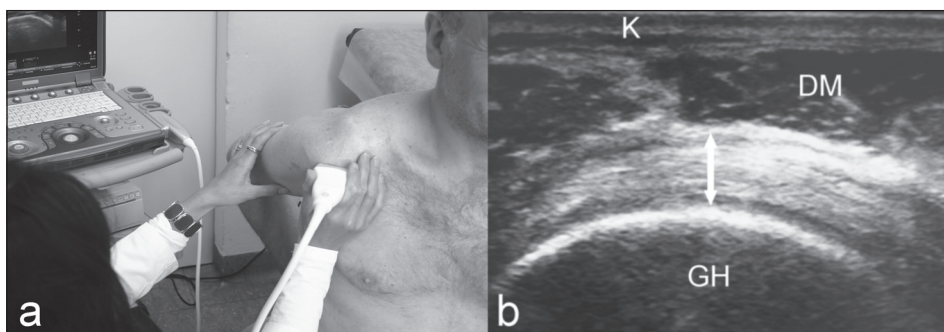
K - koža i potkožno tkivo DM - deltoidni mišić
 ↔ - tetiva subskapularisa * - poprečno prikazana tetiva bicepsa

Slika 5. Poprečni prikaz tetive subskapularnog mišića
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni poprečni prikaz tetive
 Figure 5. Transverse image of the subscapularis muscle tendon
 a - position of the patient and probe b - transverse ultrasound image of the tendon



DM - deltoidni mišić ↔ - poprečno prikazana tetiva subskapularisa

Slika 6. Poprečni prikaz tetive supraspinatusa
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni poprečni prikaz tetive
 Figure 6. Transverse image of the supraspinatus muscle tendon
 a - position of the patient and probe b - transverse ultrasound image of the tendon



K - koža i potkožno tkivo DM - deltoidni mišić
 ↔ - poprečno prikazana tetiva supraspinatusa GH - glava humerusa

normalnu fibrilarnu strukturu - tendinoza. Oko zdrave tetive nema izljeva. Izljev se prikazuje kao anehogeni sloj između tetivne ovojnice i tetive u kojem na PD-u nema znakova protoka - akutni tenosinovitis. Zadedbljana sinovijalna ovojnica tetive prikazuje se kao hipoehogeni sloj unutar tetivne ovojnice tj. između ovojnice i tetive u kojem se na PD-u registriraju znakovi vaskularizacije - kronični tenosinovitis (2,3,12,13).

Tetiva subskapularnog mišića

Subskapularni mišić i tetiva prvo se prikazuju longitudinalno tzv. prednjim transverzalnim pristupom u položaju vanjske rotacije. Pri ultrazvučnom pregledu bolesnik sjedi ispred ispitivača licem i trupom okrenutim prema ispitivaču. Ruka bolesnika položena je uz tijelo i flektirana u laktu pod kutem od 90 stupnjeva, pri tome je podlaktica usmjerena blago prema lateralno kako bi se postigla vanjska rotacija u ramenu, a šaka je u neutralnom položaju između supinacije i pronacije (slika 4a). Sonda se postavlja transverzalno na uzdužnu osovinu nadlaktice tako da se prvo prikaže intertuberkularni sulkus i tetiva bicepsa, kao orijentacijska točka, medijalno od kojeg se potom prikaže subskapularni mišić. Ovim pristupom mišić se prikazuje u uzdužnom presjeku (slika

4b). Pregled je dinamičan. Sonda je statična, a podlaktica se pomiče iz neutralnog položaja prema vanjskoj rotaciji i vraća u neutralni položaj kako bi se subskapularni mišić prikazao što većom dužinom. Potom se sonda pomiče kranialno i kaudalno kako bi se mišić uzdužno prikazao cijelom svojom širinom.

Potom se subskapularni mišić prikazuje transversalno tzv. prednji longitudinalnim pristupom u položaju vanjske rotacije. Za poprečni prikaz subskapularnog mišića potrebno je sondu rotirati za 90 stupnjeva iz početnog položaja (slika 5a). Na poprečnom presjeku subskapularni mišić ima karakterističan izgled poput poprečnog presjeka prstiju jer je podijeljen u veće snopove (slika 5b). Normalan mišić je homogena ehostrukture bez znakova fibroze, kalcifikacija ili rupture. Kalcifikacije se obično prikazuju u blizini hvatišta mišića za mali tuberkul humerusa, a vide se kao točkaste ili linearne hiperehogene promjene (intenziteta kosti) s akustičnom muklinom iza (jer u potpunosti reflektiraju UZV zrake). Uvijek ih je potrebno prikazati u dva smjera, a ukazuju na kronične degenerativne promjene u mišiću (2,3).

Tetiva supraspinatusa

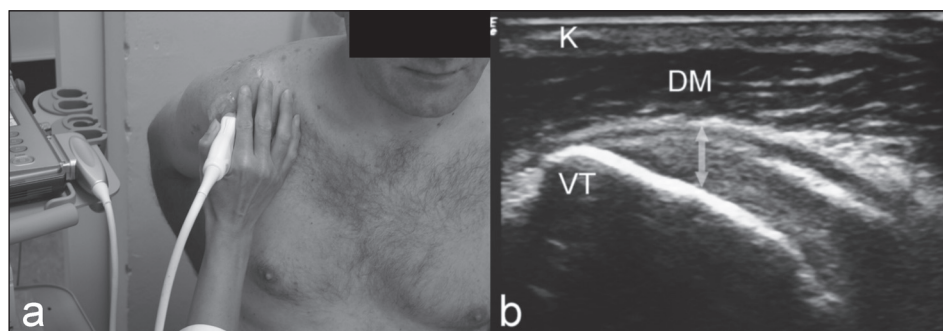
Za optimalan prikaz tetive supraspinatusa ruka se postavlja u poseban položaj kao da je šaka uložena u stražnji džep na hlačama dlanom okrenutim prema naprijed uz lakat flektiran i maksimalno usmjeren straga. Time se rame maksimalno ekstenzira i rotira prema unutra (slika 6a i 7a).

Tetiva supraspinatusa prikazuje se poprečno (slika 6b) i uzdužno (slika 7b).

Supraspinatus se prvo prikaže poprečno. Kao smjerokaz se ponovno koristi tetiva duge glave bicepsa lateralno od koje se nalazi tetiva supraspinatusa. Na poprečnom prikazu vidimo karakteristič-

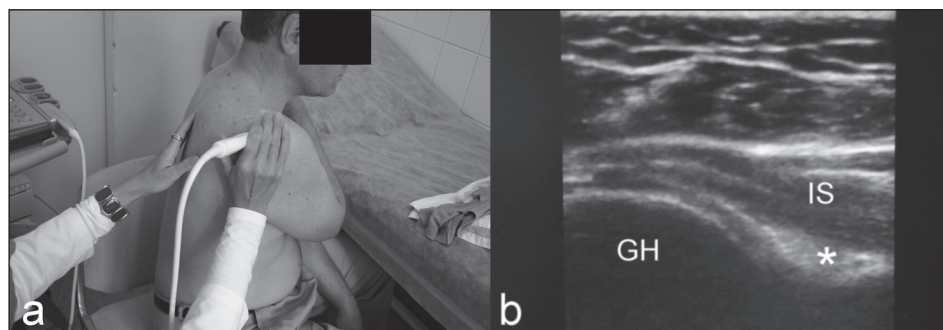
ne slojeve, tj. kožu i potkožno tkivo, deltoidni mišić i tetivu supraspinatusa koja prilježe uz glavu humerusa prekrivenu anehogenim slojem zglobne hrskavice. Zdrava tetiva je konveksnog gornjeg ruba prema deltoidnom mišiću, bez fokalnih stanjenja i homogena je ehostrukture (slika 6b). Na uzdužnom presjeku važno je prikazati hvatište supraspinatusa za veliki tuberkul humerusa jer su tu najčešće smještene promjene u tetivi (slika 7b). Tako su i kalcifikati u području tetiva rotatorne manšete najčešće smješteni u području tetive supraspinatusa bli-

Slika 7. Uzdužni prikaz tetive supraspinatusa
a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni uzdužni prikaz tetive
Figure 7. Longitudinal image of the supraspinatus muscle tendon
a - position of the patient and probe b - longitudinal ultrasound image of the tendon



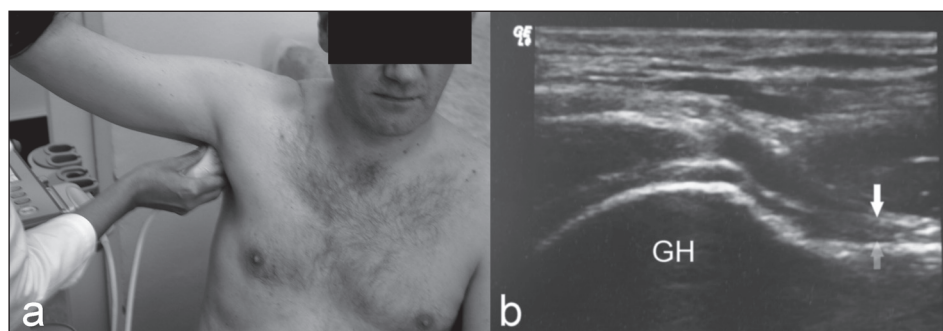
K - koža i potkožno tkivo DM - deltoidni mišić
↔ - uzdužno prikazana tetiva supraspinatusa VT - veliki tuberkul humerusa

Slika 8. Stražnji prikaz humeroskapularnog zgloba
a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni prikaz
Figure 8. Posterior image of the humeroscapular joint
a - position of the patient and probe b - ultrasound image



GH - glava humerusa IS - infraspinatus * - triangularni labrum glenoida

Slika 9. Aksilarni prikaz humeroskapularnog zgloba
a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni prikaz
Figure 9. Axillary image of the humeroscapular joint
a - position of the patient and probe b - ultrasound image



GH - glava humerusa ↓ - zglobna čahura ↑ - vrat humerusa

zu insercije za veliki tuberkul humerusa. Oni se ultrazvučno prikazuju kao oštre hiperehogene linije sa aku-

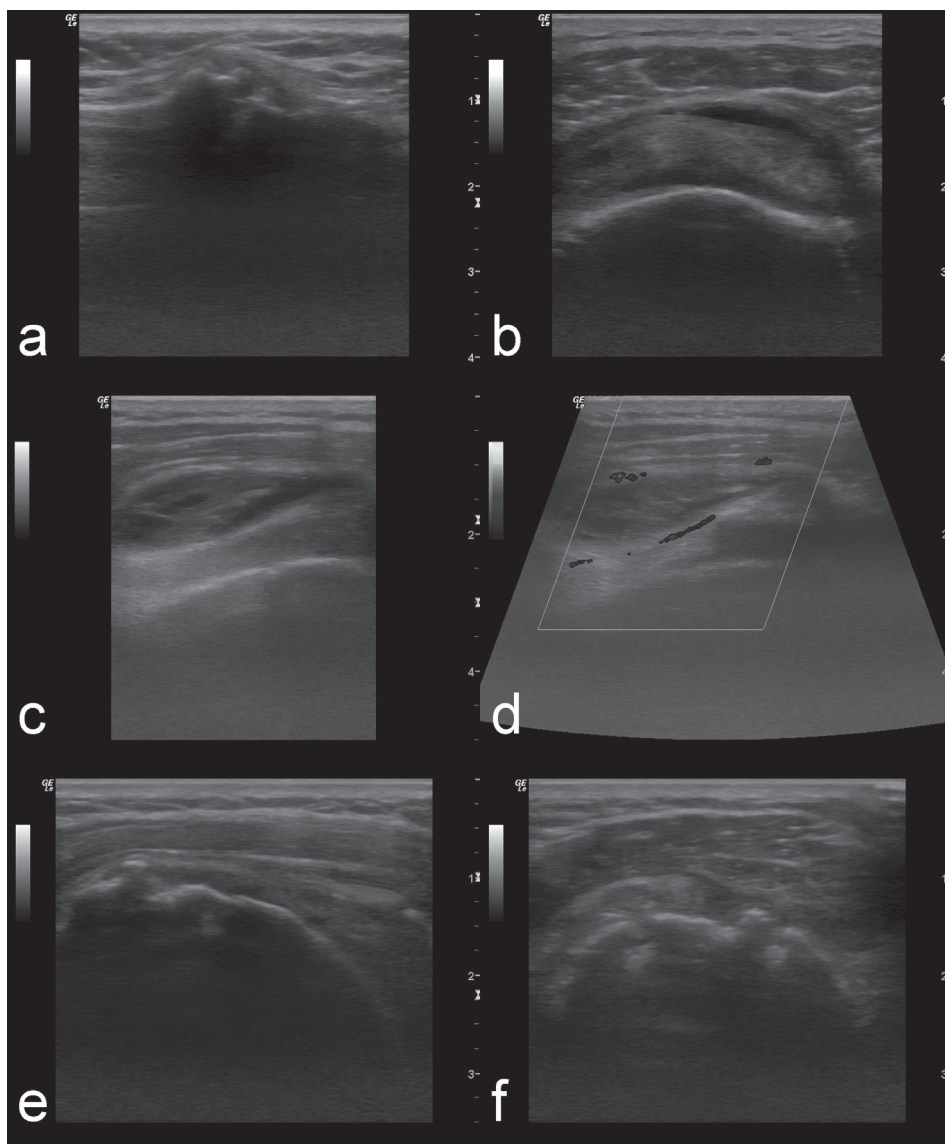
stičnom sjenom. Diferencijalno dijagnostički tako se rijetko ultrazvučno prikazuje djelomičan razdor tetive.

Slika 10. Osnovne patološke promjene u ramenu

- a - prikaz akromioklavikularnog zgloba
- b - poprečni prikaz tetive supraspinatusa
- c - uzdužni prikaz tetive duge glave bicepsa u bolesnika s reumatoidnim artritisom
- d - uzdužni prikaz tetive bicepsa u bolesnika s RA uz primjenu Power Dopplera
- e - uzdužni prikaz tetive supraspinatusa
- f - poprečni prikaz tetive supraspinatusa

Figure 10. Basic pathological changes in the shoulder

- a - image of the acromioclavicular joint
- b - transverse image of the supraspinatus tendon
- c - longitudinal image of the long head biceps brachii tendon in patient with RA
- d - longitudinal image of the biceps brachii tendon in patient with RA using Power Doppler
- e - longitudinal image of the supraspinatus tendon
- f - transverse image of the supraspinatus tendon



- a - uznapredovale degenerativne promjene uz rubne osteofite oba zglobna tijela
- b - iznad tetive supraspinatusa anehogena distendirana subakromijalna-subdeltoidna burza
- c - iznad tetive distendirana subakromijalna-subdeltoidna burza koja se spustila preko tetive duge glave bicepsa
- d - iznad tetive distendirana subakromijalna-subdeltoidna burza koja se spustila preko tetive duge glave bicepsa, a u kojoj se rubno prikazuje patološka vaskularizacija kao odraz upalnih promjena u sinovijalnoj ovojnici
- e - u blizini hvatišta tetive za veliki tuberkul humerusa linearni kalcifikat uz akustičku sjenu
- f - kompletan, masivan razdor tetive supraspinatusa uz ogoljelu glavu humerusa i izrazitu nepravilnost površine glave humerusa

Razdor tetive supraspinatusa je najčešće sjelo rupture u području tetiva rotatorne manšete i on nastaje obično bližu hvatišta za veliki tuberkul humerusa. Može biti djelomičan (engl. partial cuff tear) ili potpun (eng. full-thickness cuff tear). Djelomični razdor tetive supraspinatusa može biti u površnom (burzalnom) sloju, intratendinozno ili u dubokom artikularnom sloju. Potpuni razdor proteže se cijelom širinom tetive od artikularne do burzalne površine pa se može uspostaviti komunikacija između SA/SD burze i zgloba. Četiri ultrazvučna znaka za razdor tetive rotatorne manšete su hipoehogeno područje unutar tetive (djelomičan razdor), potpuni gubitak (neprikazivanje) strukture tetive uz prikaz samo rubova tetive (potpuni razdor), znak gole glave humerusa uz približavanje deltoidnog mišića glavi humerusa (masivni potpuni razdor) i fokalno stanje tetive (djelomičan razdor), (2,3). Uz razdor tetive često se vide i nepravilnosti površine glave humerusa. Razdor tetiva rotatorne manšete često je praćen izljevom u SA/SD burzi i oko tetive duge glave bicepsa (2,3,7,10,14).

Humeroskapularni zglob

Humeroskapularni zglob može se prikazati stražnjim i aksilarnim pristupom.

Stražnji pristup omogućuje prikaz stražnjeg recesa humeroskapularnog zgloba i detekciju izljeva u zglobu. Bolesnik se pozicionira u sjedeći položaj leđima okrenut od ispitivača s rukom na prsima i dlanom položenim na suprotno rame (postiče se

maksimalna addukcija i unutarnja rotacija u ramenu), (slika 8a). U tom položaju sonde prikazuje se glave humerusa prekrivena anehogenom hrskavicom, tetiva infraspinatusa koja je usmjerena prema svom hvatištu na veliki tuberkul humerusa i triangularni hiperehogeni labrum glenoida (slika 8b). Područje između glave humerusa, tetive infraspinatusa i labruma glenoida područje je stražnjeg recesususa u kojem se kod izljeva u humeroskapularnom zglobo nakuplja tekućina. Normalno se u tom području može nalaziti tek malena količina sinovijalne tekućine (2,3).

Aksilarni pristup omogućuje prikaz donjeg recesususa humeroskapularnog zgloba i detekciju izljeva u zglobo. Kod bolnog ramena ponekad je otežan pregled jer bolesnik mora abducirati ruku u ramenu. Sonda se postavlja uzdužno s osovinom nadlaktice (slika 9a). Prikazuje se glava humerusa prekrivena hrskavicom i vrat humerusa uz kojeg prilježe zglobna čahura prateći zakrivljenost kosti (slika 9b). Kod izljeva u humeroskapularnom zglobo zglobna čahura se odiže i više ne prati zakrivljenost kosti već se između nalazi sloj anehogene tekućine. Udaljenost između humerusa i kapsule zgloba je prosječno 2,4 mm, odnosno na izljev u zglobo treba posumnjati kada je ta udaljenost 3,5 mm ili više, ili ako je razlika između oba ramena veća od 1 mm (2,15).

Subakromijalna-subdeltoidna burza (SA/SD)

Tekućina unutar SA/SD burze se prikazuje kao anehogeni sloj umetnut između dvije tanke hiperehogene linije periburzalnog masnog tkiva, a položena je između deltoidnog mišića i tetive supraspinatusa (slika

10). Normalno se unutar burze može nalaziti 1-2 mm tekućine. Za prikaz burze koristi se isti položaj bolesnika kao za prikaz tetive supraspinatusa, tj. rame je u položaju ekstenzije i maksimalne unutarnje rotacije. Sondu je potrebno postaviti paralelno s osovinom humerusa na latealnu stranu ramena počevši od polazišta deltoidnog mišića na akromionu do distalnog hvatišta na humerusu - longitudinalni prikaz. Potom se sonda rotira za 90 stupnjeva kako bi se burza prikazala transverzalno. Izljev u burzi se smatra indirektnim znakom rupture tetiva rotatorne manšete no nespecifičan je i može biti prisutan u slučaju upalne artropatije ramena, bolesti odlaganja kristala, traume ili subakromijalnog sraza (engl. subacromial impingement), odnosno bez znakova rupture tetiva rotatorne manšete. Stoga je senzitivnost izljeva u SA/SD burzi za rupturu tetiva rotatorne manšete mala i iznosi 5-10%, no specifičnost je velika i iznosi oko 95%. Pozitivna prediktivna vrijednost (PPD) izljeva u burzi za rupturu tetiva rotatorne manšete je oko 50-60%. Senzitivnost i specifičnost te PPD se povećavaju u slučaju istovremenog prikaza izljeva u SA/SD burzi, oko tetive bicepsa i u glenohumeralnom zglobo. U slučaju upalne artropatije (npr. reumatoidng artritisa) unutar burze se može detektirati sinovijalna proliferacija uz prisutan signal na PD-u (2,3,16).

Slika 10 prikazuje neke od osnovnih patoloških promjena u ramenu (degenerativne promjene AC zgloba, izljev u SA/SD burzi uz zakove protoka na PD-u, tendinozu uz kalcifikat u tetivi supraspinatusa i rupturu tetive supraspinatusa).

Zaključak

Dijagnostički ultrazvuk je pouzdana metoda u detekciji pojedinačnih anatomskih struktura u ramenu i omogućuje identifikaciju sijela i vrste patološke promjene u bolesnika s bolnim ramenom.

Ultrazvučnom pretragom bolnog ramena u više od 90% slučajeva se detektiraju patološke promje-

ne. One najčešće zahvaćaju tetivu supraspinatusa i duge glave bicepsa te AC zglob (17). Visoka senzitivnost i specifičnost te neinvazivnost metode uz male troškove pretrage opravdava primjenu ultrazvuka u svakodnevnoj kliničkoj praksi dijagnostike i liječenja bolnog ramena.

Literatura

1. Kim HA, Kim SH, Seo YI. Ultrasonographic findings of painful shoulders and correlation between physical examination and ultrasonographic rotator cuff tear. *Mod Rheumatol* 2007;17:213-9.

2. Bruyn G. Shoulder. U: Wakefield RJ, D'Agostino MA, ur. *Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Philadelphia: EULAR Saunders Elsevier. 2010:237-48.

3. European society of musculoskeletal radiology - ESSR. Musculoskeletal ultrasound technical guidelines. I. Shoulder. Available at: http://www.essr.org/cms/web-site.php?id=/en/index/educational_material.htm. Accessed: 30 August 2010.

4. Bruyn GA, Naredo E, Möller I. i sur. Reliability of ultrasonography in detecting shoulder disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:357-61.

5. Iannotti JP, Ciccone J, Buss DD, Visotsky JL, Mascha E, Cotman K, Rawool NM. Accuracy of office-based ultrasonography of the shoulder for the diagnosis of rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1305-11.

6. Alasaarela E, Takalo R, Tervonen O, Hakala M, Suramo I. Sonography and MRI in the evaluation of painful arthritic shoulder. *Br J Rheumatol* 1997;36:996-1000.

7. Wiener SN, Seitz WH Jr. Sonography of the shoulder in patients with tears of the rotator cuff: accuracy and value for selecting surgical options. *Am J Roentgenol* 1993;160:103-7.
8. Bruyn GAW, Schmidt WA. How to perform ultrasound-guided injections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:269-79.
9. Lee KS, Rosas HG. Musculoskeletal ultrasound: how to treat calcific tendinitis of the rotator cuff by ultrasound-guided single-needle lavage technique. *Am J Roentgenol* 2010;195:638.
10. Lew HL, Chen CPC, Wang TG, Chew KTL. Introduction to musculoskeletal diagnostic ultrasound. Examination of the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:310-21.
11. Alasaarela E, Tervonen O, Takalo R, Lahde S, Suramo I. Ultrasound evaluation of the acromioclavicular joint. *J Rheumatol* 1997;24:1959-63.
12. Farin PU. Sonography of the biceps tendon of the shoulder: normal and pathologic findings. *J Clin Ultrasound* 1996;24:309-16.
13. Ptsznik R, Hennessy O. Abnormalities of the biceps tendon of the shoulder: sonographic findings. *AJR* 1995;164:409-14.
14. Arslan G, Apaydin A, Kabaalioglu A, Sindel T, Lüleci E. Sonographically detected subacromial/subdeltoid bursal effusion and biceps tendon sheath fluid: reliable signs of rotator cuff tear? *J Clin Ultrasound* 1999;27:335-9.
15. Koski JM. Axillar ultrasound of the glenohumeral joint. *J Rheumatol* 1989;16:664-7.
16. Van Holsbeeck M, Strouse PJ. Sonography of the shoulder: evaluation of the subacromial-subdeltoid bursa. *AJR* 1993;160:561-4.
17. Iagnocco A, Coari G, Leone A, Valesini G. Sonographic study of painful shoulder. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:355-8.

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

STANDARDIZIRANI ULTRAZVUČNI PREGLED LAKTA STANDARDISED ULTRASOUND SCANNING OF THE ELBOW

Nadica Laktašić-Žerjavić

Sažetak

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) muskuloskeletnog sustava je metoda oslikavanja koja je neinvazivna, neionizirajuća i jeftina. Korisna je u dijagnostici patoloških promjena mekih tkiva i zglobova, a smatra se nadopunom kliničkom pregledu. Lakat je lako dostupan zglob ultrazvučnoj pretrazi. Za ultrazvučni pregled lakta koristi se linearna sonda visoke frekvencije (10-15 MHz) i visoke rezolucije. Ultrazvučni pregled lakta uključuje pregled prednjeg, medialnog, lateralnog i stražnjeg as-

pekta zgloba uz prikaz zajedničkog tetivnog polazišta ekstenzora i fleksora s epikondila humerusa, tetive tricepsa i bicepsa. UZV-om se može detektirati kompresivna neuropatija ili dislokacija ulnarnog živca te izljev u lakatnom zglobu i olekranonskoj burzi. Za detekciju sinovialne vaskularizacije koristi se power doppler (PD).

U ovom članku prikazana je standardizirana tehnika ultrazvučnog pregleda lakta uz slikovni prikaz normalnog nalaza lakta.

Ključne riječi

dijagnostički ultrazvuk, lakat, tetiva, izljev, burzitis

Summary

Musculoskeletal ultrasound (US) is noninvasive, nonionising and cost-effective imaging diagnostic technique. It is a useful imaging modality for the diagnosis of joint and soft tissue pathology and can be considered as an extension of physical examination. Elbow is easily accessed due to its superficial position. A high resolution, multi-frequency (10-15 MHz) linear transducer should be used. US investigation of the elbow includes scanning of the anterior, medial, lateral and posterior part of the joint. Common flexor and extensor or-

igin at the humeral epicondyles, triceps tendon, distal biceps tendon and ulnar nerve should be analysed. The most frequent US finding of the elbow is lateral epicondylitis. In inflammatory arthropathies bursal distension and joint effusion are easily accessed by US. Power Doppler sonography is used for detection of sinovial vascularisation.

In this paper standardized technique for the US examination of the elbow is described. The normal ultrasound anatomy of the elbow is illustrated.

Keywords

ultrasonography, elbow, tendons, effusions, bursitis

Uvod

Ultrazvučni pregled lakta je sve više korištena dijagnostička metoda u reumatologiji. Predstavlja neinvazivnu i neionizirajuću metodu oslikavanja i daje brzi uvid u mekotivne strukture lakta. Predstavlja nadopunu kliničkom pregledu i trebao bi biti dostupan u svakoj reumatološkoj ambulanti. Posebice je koristan u detekciji

promjena tetiva u području medialnog i lateralnog epikondila lakta te u detekciji izljeva u lakatnom zglobu. Pri detekciji izljeva u zglobu lakta predstavlja senzitivniju i specifičniju metodu u odnosu na klinički pregled i može olakšati punkciju zgloba. Za kvalitetan ultrazvučni pregled lakta neophodno je dobro poznavanje anatomije i

mr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić

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

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

sonoanatomije lakta, tehnike pregleda te mogućih grešaka pri pregledu. Lakat se ultrazvučno prikazuje s prednje, stražnje, medialne (ulnarne) i lateralne (radialne strane). Power doppler (PD) pretragom može se detektirati prisutnost hiperemije odnosno protoka krvi u sinovialnim strukturama koji indirektno ukazuje na upalnu aktivnost, te razlikovati sinovialnu hipertrofiju od izljeva u zglobu. Za pregled lakta poželjno je koristiti linearnu sondu frekvencije 10 do 15 MHz. Ultrazvučni pregled lakta mora biti standardiziran i sistematičan. Navedeno osigurava reproducibilnost pretrage te povećava osjetljivost i specifičnost metode za detektiranje promjena u laktu. Standardizacija pretrage znači da se pojedine strukture prikazuju uvijek u točno određenom položaju ultrazvučne sonde i bolesnika uz prikaz koštanih struktura (medialni i lateralni epikondil humerusa, kapitulum i trohlea humerusa, glavica radiusa i olekranon ulne) kao orijentacijskih točaka. Pregled lakta mora teći uvijek istim redoslijedom tj. mora biti sistematičan. Tako se lakat uvijek prvo prikazuje s prednje, potom s medialne i lateralne strane, i na kraju sa stražnje strane. Drugi lakat služi za usporedbu i olakšava postavljanje dijagnoze patološke promjene u laktu. Kako nalaz uvelike ovisi o vještini i znajnu liječnika te o kvaliteti UZV aparata poželjno je da ultrazvučnom pregledu prethodi uzimanje anamneze i dobar klinički pregled lakta. Ponekad je za postavljanje točne

dijagnoze potrebno koristiti i druge metode oslikavanja (klasični radiogram lakta, kompjutoriziranu tomografiju CT ili magnetsku rezonanciju MR lakta i elektromioneurografiju EMNG kod kompresivne neuropatije ulnarisa u kubitalnom kanalu) (1-5).

Ehogenost svih struktura, pa tako i struktura u području lakta opisuje se u odnosu na tkivo jetre. Izoehogene strukture su iste ehogenosti kao i tkivo jetre. Mišić se u odnosu na tkivo jetre prikazuje hipoehogeno, tekućina anehogeno do hipoehogeno, hijalina hrskavica anehogeno, vezine strukture hiperehogeno i kost ehogeno. Tetive se kao vezivne strukture prikazuju kao izrazito hiperehogene fibrilarne i pravilno usmjerene strukture na uzdužnom presjeku. Na poprečnom presjeku tetiva je okrugla ili ovalna struktura s gustim točkastim uzorkom koji odgovara poprečnom presjeku tetivnih niti. Ligamenti se uzdužno prikazuju slično tetivi kao hiperehogene paralelne strukture, no nemaju tako oštar rub i više su plosnati u odnosu na tetivu. Nalaze se razapeti između dvije kosti poput šatora. Živac se prikazuje na poprečnom presjeku kao ovalna ili okrugla hiperehogeno struktura s gustim fascikularnim uzorkom koji odgovara poprečno presječenim živčanim snopovima obavijenim perineurijem. Perineurij, odnosno vezivno tkivo unutar i oko živca daje hiperehogeni odjek, a sama živčana vlakna su hipoehogena (6-9).

Sistematski i standardizirani ultrazvučni pregled lakta

Prednji dio zgloba

Bolesnik sjedi ispred ispitivača licem i trupom okrenutim prema ispitivaču. Ruka bolesnika ekstenziona je u laktu i položena udobno na jastuk za pregledavanje ili krevet (slika 1a).

Pregled počinje poprečnim (transverzalnim) pozicioniranjem sonde iznad distalnog dijela humerusa. Na UZV snimci jasno se razabire koštana orijentacijska linija. Medijalnu 1/3 ehogene koštane linije čini kapitulum humerusa (ovalne gornje granice), dok lateralne 2/3 koštane linije čini trohlea humerusa (blago konkavne gornje gra-

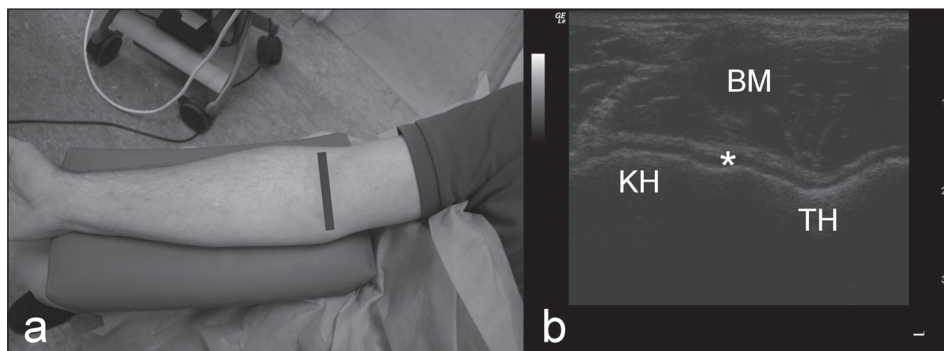
nice) iznad kojih je tanki sloj hipo do anehogene zglobne hrskavice uz koji prilježe zglobna čahura i brahijalni mišić. Iznad brahijalnog mišića je poprečno presječena tetiva bicepsa medialno od koje se nalaze brahijalna arterija i nervus medianus. Najpovršnije se nalazi koža i potkožno tkivo (slika 1b). Ovim prikazom može se vidjeti izljev u zglobu i iregularnosti zglobne hrskavice (1-4).

Potom se sonda postavlja uzdužno (longitudinalno) iznad prednjeg aspekta zgloba u lateralnom dijelu tako da je pozicionirana iznad humeroradialnog zgloba. (slika 2a). Na UZV snimci prikazuje se kapitulum humerusa

ovalna oblika i glavica radiusa koja ima tipično zaravnjenu gornju površinu, obje prekrivene hipoehogenim slojem zglobne hrskavice uz koju s gornje strane prilježe hiperehogeno zglobna čahura. Između hrskavice i zglobne čahure nalazi se tanak sloj zglobne tekućine. Površnije se nalazi uzdužno prikazan brahioradialni mišić i najpovršnije koža (slika 2b) (1-3).

Potom se sonda postavlja uzdužno (longitudinalno)

Slika 1. Prednji poprečni prikaz zgloba lakta
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni prikaz
 Figure 1. Anterior transverse image of the elbow joint
 a - position of the patient and probe b - ultrasound image



BM - brahijalni mišić * - zglobna hrskavica KH - kapitulum humerusa TH - trohlea humerusa

iznad prednjeg aspekta zgloba, u medialnom dijelu, tako da je pozicionirana iznad humeroulnarnog zgloba (slika 3a). Na ovom presjeku prikazuju se koronoidna udubina ispunjena prednjim masnim jastučićem, trohlea humerusa i koronoidni nastavak ulne koji su prekriveni zglobnom hrskavicom uz koju prilježe zglobna čahura. Iznad njih je u površnijem sloju uzdužno prikazan brahialni mišić, a najpovršnije su koža i potkožno tkivo (slika 3b). Koronoidna fosa se nalazi unutar zglobne čahure (čahura se veže proksimalnije na humerusu iznad koronoidne udubine) i ispunjena je prednjim masnim jastučićem. U njoj kod zdravog zgloba ima malena količina anehogene tekućine. Kod izljeva u humeroulnarnom zglobu tekućina se nakuplja u koronoidnoj udubini, stoga je to dobar položaj za detekciju izljeva i sinovitisa u zglobu lakta (1-4,10).

Medijalni dio zgloba

Za pregled medialnog dijela zgloba bolesnik sjedi s rukom ekstenziranom u laktu (ili lagano flektiranom), i s potpuno supiniranom podlakticom (slika 4a).

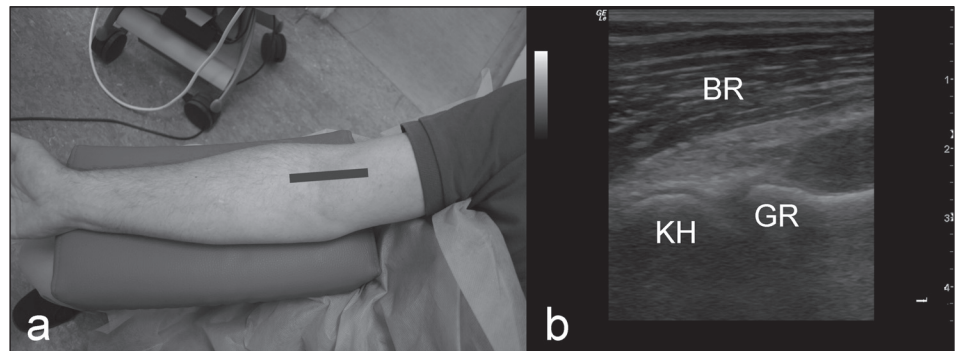
Sonda se postavlja longitudinalno u odnosu na osovinu podlaktice tako da je vrh sonde na medialnom epikondilu kako bi se prikazalo zajedničko tetivno polazište fleksora (slika 4b). Tetiva fleksora je kraća i deblja od zajedničkog tetivnog polazišta ekstenzora na lateralnoj strani zgloba. U tetivi se mogu prikazati degenerativne promjene i razdor tetive. Na tendinozu i entezitis ukazuje prisutnost fokalnih hipoehogenih i anehogenih lezija unutar tetive, prisutnost kalcifikata i iregularnost koštane površine medialnog epikondila. UZV je senzitivna i specifična metoda u dijagnostici medialnog epikondilitisa. Na medialnoj strani zgloba može se prikazati i medialni ko-

lateralni ligament koji je ispod tetive fleksora i prilježe uz zglobnu čahuru, a prikazuje se najčešće samo njegov prednji snop koji se veže na koronoidni nastavak ulne (1-4,7,8,10,11,12).

Lateralni dio zgloba

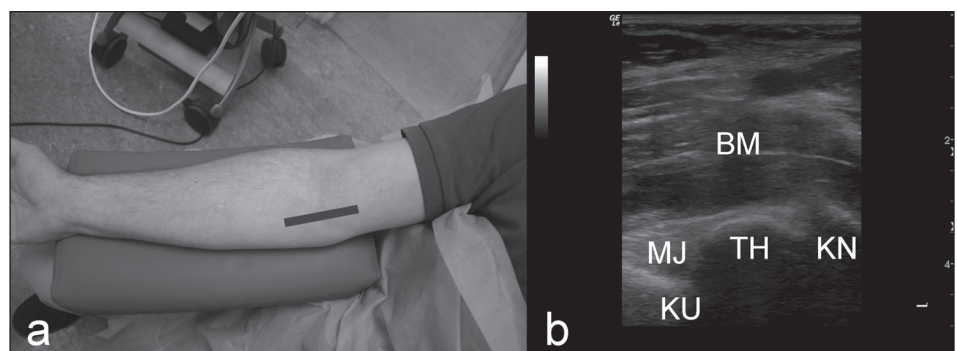
Bolesnik sjedi s rukom lagano flektiranom u laktu uz neutralni položaj podlaktice između supinacije i pronacije. Kako bi se taj položaj lakše postigao bolesnik

Slika 2. Prednji uzdužni lateralni prikaz zgloba lakta
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni prikaz humeroradijalnog zgloba
 Figure 2. Anterior longitudinal lateral image of the elbow joint
 a - position of the patient and probe b - ultrasound image of the humeroradial joint



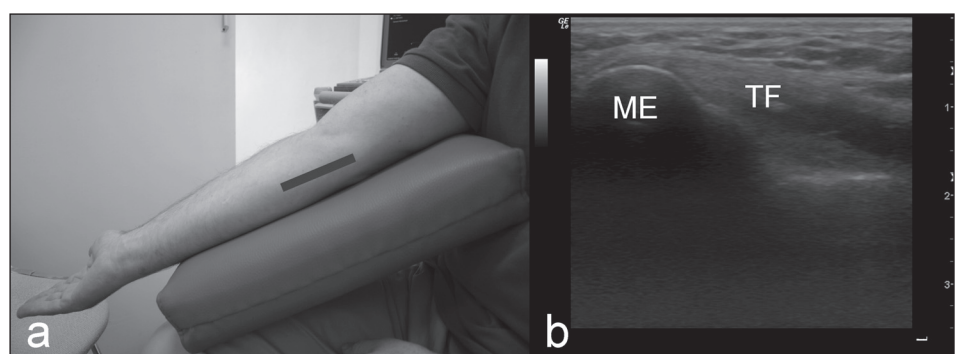
BR - brahioradijalni mišić KH - kapitulum humerusa GR - glavica radiusa

Slika 3. Prednji uzdužni medijalni prikaz zgloba lakta
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni prikaz humeroulnarnog zgloba
 Figure 3. Anterior longitudinal medial image of the elbow joint
 a - position of the patient and probe b - ultrasound image of the humeroulnar joint



BM - brahijalni mišić KU - koronoidna udubina MJ - prednji masni jastučić
 TH - trohlea humerusa KN - koronoidni nastavak ulne

Slika 4. Medijalni prikaz zgloba lakta
 a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni uzdužni prikaz tetive fleksora
 Figure 4. Medial image of the elbow joint
 a - position of the patient and probe b - longitudinal ultrasound image of the flexor tendon



TF - zajedničko tetivno polazište fleksora ME - medialni epikondil humerusa

može skupti dlanove u molitveni položaj. Isti pregled može se učiniti i uz ruku eksteniranu u laktu. Često se pri pregledu koristi jastučić koji bolesnik drži u krilu kako bi pozicioniranje bolesnika bilo lakše i ugodnije ili se ruka postavi na stol ili krevet ispitivača. Pri pregledu kranialni kraj sode položen je na lateralni epikondil humerusa, a distalni uzduž osovine podlaktice (slika 5a). Od koštanih struktura kao smjerokaza prikazuje

se lateralni epikondil humerusa i glava radiusa, a između njih je zglobna pukotina. Zajednička tetiva, odnosno polazište ekstenzora prikazuje se uzdužno kao uniformna, hiperehogena fibrilarna struktura koja polazi s lateralnog epikondila humerusa i prelazi preko lateralne strane humeroradialnog zgloba. Ulnarni kolateralni ligament nalazi se uz donju površinu tetive i ne može se razlikovati od nje (slika 5b). Kod radialnog epikondilitisa (tzv. teniskog lakta), koji

predstavlja najčešću mekotkivnu patologiju u području lakta, na UZV-u se prikazuje hipoehogeno, fuziformno uvećanje tetivnog polazišta. Može cijela debljina tetivnog polazišta biti zahvaćena, no promjene su najčešće u dubokom sloju. Mala hipoehogena linearna područja unutar tetive mogu ukazivati na parcijalni razdor. Ako su promjene u sklopu upalne reumatske bolesti na PD-u se može registrirati porotok. Kod kroničnog epikondilitisa tetiva je zadebljana i unutar nje se mogu vidjeti kalcifikacije kao i nepravilnost koštane površine epikondila uz formiranje koštanih trnastih izdanaka. U takvom tetivnom polazištu lakše nastane razdor. Da bi smo bili sigurni da se radi o razdoru, a ne o anizotropiji potrebno je istu promjenu prikazati i u poprečnom presjeku tetive rotirajući sondu za 90 stupnjeva. Ultrazvučni nalaz (težina i opsežnost promjena) korelira s jačinom boli i disfunkcije kod lateralnog epikondilitisa i može pomoći pri odluci o konzervativnom ili operativnom liječenju. Ukoliko je prisutna dugotrajna bol s lateralne strane lakta, a nalazi UZV-a u sivoj skali (B-modu) i PD-a su uredni treba tražiti drugi uzrok boli u laktu (1-4,7,8,10,11,13,14).

Stražnji dio zgloba

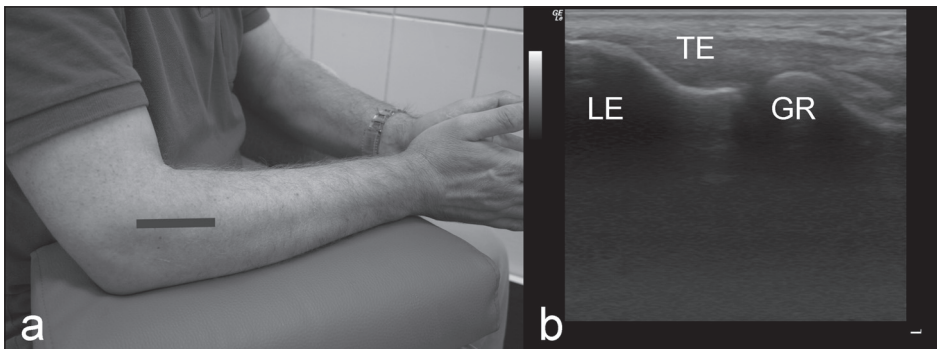
Bolesnik se postavlja u položaj ruke abducirane u ramenu, lakta flektiranog pod

Slika 5. Lateralni prikaz zgloba lakta

a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni uzdužni prikaz tetive ekstenzora

Figure 5. Lateral image of the elbow joint

a - position of the patient and probe b - longitudinal ultrasound image of the extensor tendon



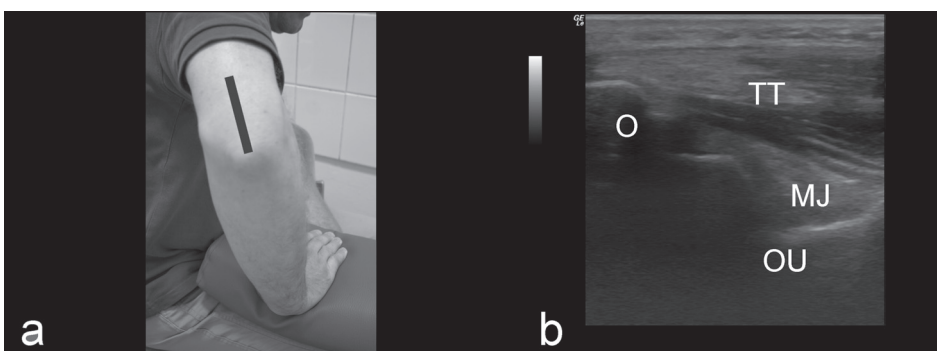
TE - zajedničko tetivno polazište ekstenzora LE - lateralni epikondil humerusa GR - glavica radiusa

Slika 6. Stražnji uzdužni prikaz zgloba lakta

a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni uzdužni prikaz tetive tricepsa

Figure 6. Posterior longitudinal image of the elbow joint

a - position of the patient and probe b - longitudinal ultrasound image of the triceps tendon



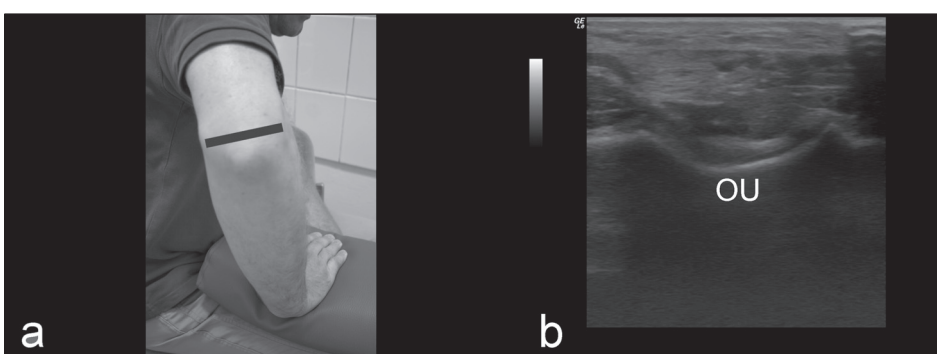
TT - tetiva tricepsa O - olekranon
OU - olekranonska udubina MJ - stražnji masni jastučić

Slika 7. Stražnji poprečni prikaz zgloba lakta

a - položaj bolesnika i sonde b - ultrazvučni poprečni prikaz

Figure 7. Posterior transverse image of the elbow joint

a - position of the patient and probe b - transverse ultrasound image



OU - olekranonska udubina

90 stupnjeva uz punu unutarnju rotaciju ruke i pronaciju podlaktice dlanom oslonjenim na podlogu (slika 6a). Ponekad je taj položaj težak za bolesnika pa se jednostavno ruka abducira u ramenu s laktom flektiranim pod 90 stupnjeva, no tada je pregled otežan za ispitivača.

Uzdužni prikaz tetive troglavog mišića nadlaktice (tricepsa) i olekranonske udubine.

Sonda se postavlja tako da je vrh sonde na olekranonskom nastavku i sonda je usmjerena paralelno s uzdužnom osovinom nadlaktice. Na ekranu koštani smjerokaz je olekranonski nastavak ulne. Prikazuje se uzdužno tetiva tricepsa na svom hvatištu za olekranon i olekranonska fosa ispunjena stražnjim masnim jastučićem koji se prikazuje ehogeno (slika 6b). U olekranonskoj udubini nalazi se stražnji recesus humeroulnarnog zgloba u kojem normalno nema tekućine. U slučaju izljeva u zglobu masni jastučić je dislociran površnije, a olekranonska udubina je ispunjena anehogenom tekućinom koja se sakupila u stražnjem recesusu humeroulnarnog zgloba. Ovo je vrlo osjetljiv način detekcije izljeva u zglobu lakta, osjetljiviji nego prikaz koronoidne fose s prednje strane zgloba. U slučaju sinovitisa na PD-u imamo pozitivan signal koji ukazuje na povećan protok krvi i upalu sinovije (1-4,10,11).

Poprečni prikaz tetive troglavog mišića nadlaktice (tricepsa) i olekranonske udubine. Za potpuni pregled olekranonske udubine potrebno je učiniti i transversalni prikaz tako da se sonda zarotira za 90 stupnjeva (slika 7a i 7b). U području stražnjeg recesususa je najbo-

lje učiniti aspiraciju pri izljevu u zglobu jer tu nema neurovaskularnih struktura koje bi se pri punkciji zgloba mogle oštetiti. Rupture tetive tricepsa su vrlo rijetke i najčešće su vezane uz traumu i avulzijsku frakturu olekranona (1-3,5,10).

Ulnarni živac

Za prikaz ulnarnog živca potrebna je sonda visoke rezolucije. Ispitanik sjedi licem okrenutim ispitivaču, a ruka mu je u sličnom položaju kao i kod pregleda stražnjeg dijela zgloba, tj. ruka je u antefleksiji i maksimalnoj unutarnjoj rotaciji uz šaku dlanom oslonjenu na podlogu i fleksiju u laktu od 30 stupnjeva. Na poprečnom presjeku živac se nalazi u žlijebu između olekranona i medialnog epikondila humerusa, bliže medialnom epikondilu, odnosno u kubitalnom kanalu živac se prikazuje tako da krajevi sonde premoste prostor između medialnog epikondila i olekranona. Normalno je ulnarni živac promjera 2-3 mm. Može se mjeriti i površina poprečnog presjeka živca. Dobro je usporediti promjer živca s nalazom na drugoj ruci. Ako bolesnik ne može zauzeti takav položaj ruke onda se ulnarni živac pregledava u istom položaju kao kod pregleda medialnog dijela lakta. Važno je znati da se živci na poprečnom presjeku iznad razine lakta prikazuju anehogeno do hipoehogeno uz hiperehogeni liniji perineurija, a ispod nivoa lakta su hiperehogeni i točkastog uzorka. Za dislokaciju živca potrebno je izvršiti dinamičku pretragu i tada se pri fleksiji lakta živac nalazi iznad vrška medialnog epikondila (1-4,15,16).

Zaključak

Dijagnostički ultrazvuk lakta, kao nadopuna kliničkom pregledu, je pouzdana metoda u detekciji pojedinačnih anatomskih struktura u laktu i omogućuje iden-

tifikaciju vrste i težine patološke promjene u bolesnika s bolnim laktom. U detekciji izljeva u zglobu senzitivnija je i specifičnija metoda od kliničkog pregleda.

Literatura

1. Tran N, Chow K. Ultrasonography of the elbow. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007;11:105-16.
2. Finlay K, Ferri M, Friedman L. Ultrasound of the elbow. *Skeletal Radiol* 2004;33:63-79.
3. Koski JM. Ultrasonography of the elbow joint. *Rheumatol Int* 1990;10:91-4.
4. European society of musculoskeletal radiology - ESSR. Musculoskeletal ultrasound technical guidelines. II. Elbow. Available at: http://www.essr.org/cms/website.php?id=/en/index/educational_material.htm. Accessed: 30 August 2010.
5. Bruyn GAW, Schmidt WA. How to perform ultrasound-guided injections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:269-79.
6. Lew HL, Chen CPC, Wang TG, Chew KTL. Introduction to musculoskeletal diagnostic ultrasound. Examination of the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:310-21.
7. Backhaus M, Tendons. U: Wakefield RJ, D'Agostino MA, ur. *Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Philadelphia: EULAR Saunders Elsevier. 2010:91-4.
8. D'Agostino MA. Enthesitis. U: Wakefield RJ, D'Agostino MA, ur. *Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Philadelphia: EULAR Saunders Elsevier. 2010:103-7.
9. Michaud J. Peripheral nerves. U: Wakefield RJ, D'Agostino MA, ur. *Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Philadelphia: EULAR Saunders Elsevier. 2010:121-35.
10. Platzer W. Sustav organa za kretanje. Četvrto prerađeno izdanje. U: Kahle W, Leonhardt H, Platzer W, ur. *Priručni anatomski atlas*. Zagreb: Medicinska naklada. 1989:1-434.
11. Bouffard A, Goitz H. Ultrasound in sports medicine. U: Wakefield RJ, D'Agostino MA, ur. *Essential appli-*

cations of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Philadelphia: EULAR Saunders Elsevier. 2010:249-77.

12. Park GY, Lee SM, Lee MY. Diagnostic value of ultrasonography for clinical medial epicondylitis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:738-42.

13. du Toit C, Stieler M, Saunders R, Bisset L, Vincenzino B. Diagnostic accuracy of power Doppler ultrasound in patients with chronic tennis elbow. *Br J Sports Med* 2008;42:572-6.

14. Clarke AW, Ahmad M, Curtis M, Connell DA.

Lateral elbow tendinopathy: correlation of ultrasound findings with pain and functional disability. *Am J Sports Med* 2010;38:1209-14.

15. Yoon JS, Walker FO, Cartwright MS. Ultrasonographic swelling ratio in the diagnosis of ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 2008;38:1231-5.

16. Volpe A, Rossato G, Bottanelli i sur. Ultrasound evaluation of ulnar neuropathy at the elbow: correlation with electrophysiological studies. *Rheumatology* 2009;48:1098-101.

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
 Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
 Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
 Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK U PODRUČJU MALIH ZGLOBOVA ŠAKA I STOPALA S NAGLASKOM NA PRIMJENU U RANOM ARTRITISU

DIAGNOSTIC ULTRASOUND OF THE SMALL JOINTS OF THE HANDS AND FEET: CURRENT STATUS AND ROLE OF ULTRASOUND IN EARLY ARTHRITIS

Porin Perić¹ ♦ Marijana Pervan²

Sažetak

Mali zglobovi šaka i stopala imaju središnje mjesto u dijagnostici i klasifikaciji artropatija. Dijagnostički ultrazvuk (UZV) se primjenjuje u područjima koja klinički mogu biti bez simptoma.

Cilj ovog članka jest prikazati sadašnje stanje primjene dijagnostičkog ultrazvuka u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima šaka i stopala. Danas znamo da ultrazvuk može otkriti sinovitis u području zglobova koji nisu klinički zahvaćeni. Otkrivanje i klasifikacija sinovitisa i rano otkrivanje erozija ključ su moderne dijagnostike upalnih reumatskih bolesti. Ultrazvuk ima brojne prednosti u odnosu na druge slikovne metode,

posebice magnetsku rezonanciju (MR). Mogućnost brzog prikaza većine zglobova, usporedba s kliničkim nalazom, mogućnost pritiska i pokretanja muskuloskeletnih struktura pri samom pregledu te uporaba ultrazvuka u ciljano vođenim punkcijama su neke od važnijih prednosti. Uporaba power Dopplera omogućava mjerenja neovaskularizacije unutar sinovijalne membrane i tetivnih ovojnica, što nije moguće niti jednom drugom slikovnom metodom.

Nedostaci primjene u odnosu na MR uključuju: malo vidno polje, slabiji slikovni prikaz te poteškoće u prikazivanju.

Ključne riječi

ultrazvuk, reumatoidni artritis, rani artritis, sinovitis

Summary

The small joints of the hands and feet play a central role in the diagnosis and classification of arthropathy. Ultrasound can be used to assess involvement in areas that are clinically occult.

The aim of this article was to review the current status of ultrasound imaging of patients with rheumatological disorders of the hands and feet. There is increasing evidence that ultrasound detects synovitis that is silent to clinical examination. Detection and classification of synovitis and the early detection of bone erosions are important in clinical decision making. Ultrasound has many advantages over other imaging techniques with which it is

compared, particularly magnetic resonance. The ability to carry out a rapid assessment of many widely spaced joints, coupled with clinical correlation, the ability to move and stress musculoskeletal structures and the use of ultrasound to guide therapy accurately are principal amongst these. The use of colour flow Doppler studies provides a measure of neovascularisation within the synovial lining of joints and tendons, and within tendons themselves, that is not available with other imaging techniques.

Disadvantages compared to MRI include small field of view, poor image presentation, and difficulty in demonstrating cartilage and deep joints in their entirety.

Keywords

ultrasound, rheumatoid arthritis, early arthritis, synovitis

prim.mr.sc. Porin Perić
 Petrova 47 ♦ 10000 Zagreb
 e-mail: porin.peric@gmail.com

Dijagnostika u ranom artritisu

Različite slikovne metode koriste se u ranom artritisu s svrhom postavljanja dijagnoze i procjene prognoze bolesti te praćenja progresije bolesti i odgovora na primijenjeno liječenje. Godinama je konvencionalna radiografija bila temelj dijagnostike reumatoidnog artritisa, osobito procjene koštanog oštećenja i praćenja progresije bolesti. Zadnjih godina primjena magnetske rezonancije (MR) i ultrazvuka (UZV), osobito visoko-rezolutne ultrasonografije zauzima sve zastupljenije mjesto i postaje

Konvencionala radiografija

U reumatoidnom artritisu (RA) klasična radiografija i dalje zauzima važno mjesto u dijagnostici. Moguće je prikazati: erozije zglobnih tijela, paraartikularnu i difuznu osteoporozu, suženja zglobnog prostora kao indirektan znak stanjenja zglobne hrskavice, prisutnost cista, te u naprednijoj bolesti subluksaciju i loš položaj zglobnih tijela, sklerozi i ankilozi. Paraartikularna oteklina u području zahvaćenih zglobova najčešći je nalaz u području mekih tkiva. Sinovitis zgloba i tenosinovitis nije moguće prikazati na klasičnim radiogramima. Općenito možemo reći da je konvencionalna radiografija prikladnija za praćenje promjena koštanih dijelova osobito u bolesnika kod kojih bolest traje više godina, dok se početne upalne promjene puno teže vide na klasičnim radiogramima. Preporuka za liječenje RA od američkog reumatološkog društva iz 2002. godine uključuje i konvencionalnu radiografiju zglobova pri inicijalnom pregledu bolesnika (4). Nadalje, prisutnost zglobnih erozija jest vrlo važan pokazatelj upalnog artritisa i također je uključena u kriterije istoga društva za dijagnozu i klasifikaciju RA. Međutim, ti danas još uvijek važeći kriteriji iz 1987. godine dobiveni su koristeći podatke bolesnika s dugotrajnom bolešću (prosječno trajanje RA oko 8 godina), koriste se uglavnom pri provođenju epidemioloških studija ili za potrebe istraživačkih projekata, te nisu više prikladni za primjenu u bolesnika s ranim artritisom (5).

Prema relativno novijim podacima, radiografske erozije vidljive su u 8-49% bolesnika s ranim upalnim artritisom, što znači da će barem polovica bolesnika s ranim artritisom biti bez erozija, što umanjuje vrijednost klasične radiografije u samom početku bolesti (6-10). Danas se zna da prisutnost ranih erozija predstavlja i važan pokazatelj jačine bolesti u bolesnika s RA te je povezan s budućim oštećenjem fizičke funkcije bolesnika s RA (11,12). Činjenica da oko 50% bolesnika nema erozije u početku bolesti, smanjuje i mogućnost prognoze jačine same bolesti, što znači da nije moguće razlikovati u početku progresivnu od neprogresivne bolesti (13). Više od desetak godina poznata je i činjenica da oko 20-30% bolesnika s RA ne razvija erozije zglobnih tijela niti 2 godine nakon početka bolesti, što

sve popularnija u dijagnostici upalnih reumatskih bolesti (1,2,3). Razlozi leže u činjenici što se radi o tehnikama koje dobro prikazuju i promjene koštanih dijelova ali i mekih tkiva, uključujući i sinovitis. Dakle, postignut je cilj svake dijagnostike, a to je prikaz primarnog sijela patološkog procesa, u ovom slučaju sinovijalne membrane. Navedene tehnike danas su lako dostupne, moguće ih je izvoditi u više različitih prikaza, lako se ponavlja, a ultrasonografija nije niti skupa pretraga.

dodatno umanjuje vrijednost klasične radiografije u postavljanju dijagnoze i procjeni težine bolesti. Velika većina bolesnika s RA ipak razvije erozivne promjene tijekom prve 2 godine bolesti. U ranom nediferenciranom artritisu, prisutnost radioloških erozija povećava rizik razvitka perzistentnog artritisa (14). Poznato je također da se erozije nalaze ranije i češće u području malih zglobova stopala nego na šakama. Stoga danas standardna inicijalna radiografska obrada uključuje radiogram šaka i stopala bez obzira na prisutnost ili odsutnost simptoma na stopalima. Radiografske studije na većim zglobovima u RA nisu tako česte. Dosada provedene potvrđuju dobru korelaciju između erozija malih i velikih zglobova. Postoje u literaturi različite metode bodovanja erozija, ali su one danas primarno rezervirane za znanstvena istraživanja i ne primjenjuju se u rutinskoj kliničkoj praksi. Unatoč općenitom mišljenju da sinovitis dovodi do oštećenja zgloba i kasnije funkcionalne nesposobnosti, odnosi između navedenih parametara nisu dosada opsežno istraživani. Jedna relativno nova studija iz 2000. godine pokazala je uzročnu vezu između koštanog oštećenja prisutnog na klasičnim radiogramima i nesposobnosti u bolesnika s dugotrajnim RA mjerene HAQ upitnikom, dok s druge strane nije zabilježena korelacija radioloških promjena i HAQ vrijednosti u ranom RA. Rezultati iz ove studije pokazuju da primjena ranog i agresivnog medikamentnog liječenja inicijalnog RA mogu prevenirati nastanak većih strukturnih oštećenja zglobova i dovesti do manje nesposobnosti bolesnika u konačnici (15). Primjena MR i UZV koja omogućava rani i senzitivniji prikaz erozija zglobnih tijela može pomoći u određivanju daljnjeg tijeka liječenja bolesti u dovoljno ranoj fazi, što se u konačnici odražava i na ukupnu funkcionalnu sposobnost bolesnika i prognozu same bolesti.

U rutinskoj kliničkoj praksi u liječenju RA i u provođenju različitih studija, evaluacija konvencionalne radiografije u RA se oslanja uglavnom na suženje zglobnog prostora i prisutnost erozija u šakama i stopalima kao pokazateljima strukturalnog oštećenja u RA (4,16-17). Različite dobro validirane metode za procjenu radiološkog oštećenja u RA poput Larsenove metode, Shar-

povog sustava bodovanja i njegovih modifikacija vrlo su dostupne i primjenjive uglavnom u kliničkim pokusima, manje i u rutinskoj kliničkoj praksi (16-18). Van der Heijdeova i Genantova modifikacija Sharpovog sustava bodovanja, općenito se prihvaćene kao metode koje su najosjetljivije na promjenu statusa, ali istovremeno zahtijevaju dosta vremena za njihovo provođenje (19). Nedavno objavljen rad iz 2004. godine pokazao je da je

Magnetska rezonancija (MR)

Magnetska rezonanca (MR) (ili engl. Magnetic Resonance Imaging - MRI) je kompleksna tehnologija koja se razvijala rapidno od trenutka uvođenja u medicinsku znanost ranih 70-ih godina prošloga stoljeća, te koja je revolucionirala medicinsku dijagnostiku općenito. To je neinvazivna tehnika bez ionizirajućeg zračenja. MR prikazuje anatomiju putem pravih multiplanarnih prikaza i omogućuje trodimenzionalnu (3-D) analizu slike u arbitrarnim orijentacijama, iako ima donekle ograničenu primjenu radi skupoće pretrage i duljine trajanja snimanja. Općenito, MR omogućuje visoki kontrast unutar mekih tkiva, veći nego bilo kojom drugom poznatom pretragom. Sekvencijske tehnike pri izvođenju pretrage mogu biti načinjene tako da poboljšaju anatomske odnose ili biokemijske ili fiziološkijske aspekte tkiva. Dva glavna parametra koja utječu na odgovor svakog tkiva koje je izloženo magnetnom polju jesu tzv. T1 i T2 vrijeme relaksacije. U praksi, T1 prikazi zglobova produciraju tamniju sliku tekućine, i svjetliju masnog tkiva, dok je obrnuto na T2 prikazima. Tkivo s malo ili bez vode uvijek će producirati malo ili ništa signala, dok će kortikalna kost, fibrozno tkivo, ligamenti i kalcifikacije izgledati tamno, uvijek pri pulsним sekvencama.

MR zadnjih godina doživljava pravi procvat i ekspanziju u dijagnostici različitih reumatskih bolesti, posebice u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Prednosti tehnike svakako su već spomenute multiplanarne mogućnosti prikaza različitih zglobnih struktura poput: sinovijalne membrane, enteza, tetiva i tetivnih ovojnica, ligamenata, hrskavice i koštanih dijelova. Zadnjih godina publiciran je veliki broj studija s primjenom MR u upalnim reumatskim bolestima, koje samo potvrđuju važnost ove tehnike u ranom otkrivanju artritisa. Korelacija nalaza MR s patološkim abnormalnostima pokazala je visoku korelaciju dobivenih nalaza s stvarnim histološkim promjenama. Međutim treba imati u vidu i različite interpretacije nalaza MR od strane samih radiologa, ali i u odnosu na varijacije tehničkih parametara poput snage u militeslama (mT), površine zavojnice i korištenih sekvenci. Pred nekoliko godina OMERACT MR Imaging Group razvila je sistem bodovanja nalaza MR koji će svakako pomoći standardizaciji i interpretaciji nalaza MR u kliničkim pokusima u bolesnika s RA (23).

van der Heijde/ Sharp metoda u mogućnosti zabilježiti promjene u koštanom (erozivnom) oštećenju već nakon 3 mjeseca (20). Za kliničku primjenu u novije vrijeme prisutan je i "Simple Erosion Narrowing Score" (Jednostavno bodovanje erozija i suženje zglobnog prostora) koji ne zahtijeva puno vremena za popunjavanje, a baziran je na brojanju zglobova s koštanom erozijom i suženjem zglobnog prostora (21,22).

U RA, osim same činjenice da je primjenom MR moguće prikazati cijeli zglob s svim njegovim strukturama, te tako omogućiti što raniju dijagnozu artritisa, moguće je ustanoviti i prilježću patofiziološku pozadinu nekih događanja u samom zglobu.

Potreba za promjenom strategije u primjeni slikovnih pretraga u RA vezana je uz nedavno uvođenje novijih lijekova u liječenje reumatoidnog artritisa, poput anti-TNF lijekova koje nazivljemo i biološkim lijekovima. Ti lijekovi omogućuju supresiju bolesti u bolesnika s RA, koji prethodno nisu dobro reagirali na primjenu klasičnih bolest modificirajućih lijekova (engl. DMARDs - disease modifying antirheumatic drugs) ili u bolesnika koji su razvili nuspojave na primjenu DMARDs lijekova. Klasična radiografija ne može dovoljno osjetljivo i rano prepoznati promjene koje ta prilično skupa terapija može dovesti u liječenju RA. Postupno se nametnula potreba za primjenom osjetljivijih dijagnostičkih modaliteta, koji dovoljno točno mogu ocijeniti upalne promjene u ranom artritisu (24,25).

Prva studija koja je uspoređivala MR i klasičnu radiografiju ručnoga zgloba u RA objavljena je 1988. godine (26).

Nakon toga, veliki broj MR studija u bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazao je svoju korisnost u ranom otkrivanju upalnih promjena zglobova. Bez ikakvih dvojbi MR, kao neinvazivna i neškodljiva metoda, danas je "zlatni standard" u prikazivanju inflamirane sinovijalne membrane u bolesnika s RA (27,28).

Magnetska rezonancija (MR) omogućuje izravnu vizualizaciju mnogih koštanih i mekotkivnih promjena u reumatoidnom artritisu. Kvantifikacija sinovitisa, edem kosti i prisutnost erozija su pogodne za sustavno praćenje. OMERACT grupa za mjerenje ishoda reumatoidnog artritisa u kliničkim pokusima (OMERACT: engl. Outcome MEasures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) putem svojeg sustava praćenja nalaza MR u reumatoidnom artritisu preko podsustava razvijenog od iste skupine (RAMRIS: engl. Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging System) omogućava neposredno i reproducibilno bodovanje svih navedenih znakova bolesti (29). Alternativno, sinovitis se može mjeriti puno brže i direktnije određenim polukvantitativnim metodama, što se uobičajeno i koristi u svakodnevnoj praksi.

Postoje slični pokušaji za mjerenje erozija. Dinamička kontrastna pojačana MR ovisi o stopi pojačanja sinovije nakon davanja intravenskog kontrastnog sredstva. Mjerenja također ovise o fiziologiji upalnih promjena, posebice vaskularizaciji i propusnosti kapilara, koje su za pravo pravi pokazatelj upalne aktivnosti u zglobu. Mjerenja vezana uz MR su pokazala korelaciju s kliničkim, laboratorijskim, slikovnim i histološkim mjerama upale, dobar su prediktor napredovanja erozija i brzo reagiraju na promjene nakon različitih vrsta liječenja. Promjene na MR su, dakle, dobra mjera aktivnosti bolesti, napredovanja bolesti i odgovora na terapiju.

Nedostaci primjene MR u bolesnika s RA

Primjena je ograničena u nekih bolesnika koji su klaustrofobični (posebice pri primjeni visokopoljnih MR aparata za cijelo tijelo). Primjena nije moguća niti u prvom trimestru trudnoće, postojanju ugrađenog pace-makera, ili postojanju ugrađenih aloplastičnih implantata (osim titana) zbog mogućnosti pojave artefakata.

Nadalje, korištenje gadolinija kao kontrastnog sredstva kontraindicirano je u teških bubrežnih bolesnika budući neki sastojci gadolinija mogu biti nefrotoksični, uzrokujući primjerice nefro genu sistemsku sklerozu (30).

Dijagnostički ultrazvuk u reumatoidnom artritisu

Pristup prema korištenju UZV kao dijagnostičkog sredstva u reumatologiji jest također različit, posebice u Europi. Za razliku od SAD, gdje UZV pretežito izvode radiolozi, u Europi postoji trend sve veće zastupljenosti kliničkih reumatologa u primjeni dijagnostičkog ultrazvuka. Sličan trend postupno se zamjećuje i u nas.

U usporedbi s MR i kompjutoriziranom tomografijom (CT) pretragom, UZV zahtijeva puno manje prostora, može biti izveden odmah i u kratkom vremenu, neposredno uz bolesnički krevet ili u ambulanti, što predstavlja znatnu prednost u odnosu na CT i MR pretrage (32,33). Nadalje, radi se o neionizacijskom zračenju, UZV pretragu moguće je ponavljati višekratno bez neugodnosti ili stresa za samog bolesnika. UZV pretraga nije invazivna, omogućava prikaze u brojnim presjecima uz visoku prostornu rezoluciju uz prikaz analiziranih struktura u real-time prikazu, dakle uz mogućnost korištenja dinamičke evaluacije ispitivanih struktura. Na kraju i ne manje važno radi se o relativno jeftinoj pretrazi uz mogućnost korištenja prenosivih (portabilnih) aparata. UZV se danas primjenjuje kao "screening" pretraga u području muskuloskeletnog sustava u brojnim patološkim stanjima.

Tijekom 80-ih godina većina publikacija bavila se standardizacijom primjene i tehnika ultrazvučnog pregleda zglobova, koje su i danas uz male izmjene uglavnom u uporabi. Svjedoci smo i sve većeg broja radova iz područja ultrazvučno vođenih punkcija zglobova i drugih mekotkivnih struktura. Tijekom 90-ih godina

Neovisno o jakosti polja, druga tehnička ograničenja primjene MR u RA jesu: dostupnost aparata, pitanje troškova i činjenica da je MR ograničena na stvaranje pojačanih slika samo određenog područja koje spada u vidno polje skenera (FOV).

Wash-out period ili period eliminacije gadolinija iznosi oko 24 sata, što onemogućava prikazivanje mutiplih kontrastnih snimaka različitih zglobova istoga dana. Ova činjenica se danas ipak ne činiti tako važnom, posebice od kada su Ejbjerg i suradnici pokazali da višestruka MR pretraga zglobova u RA, koja uključuje obje šake i jedno stopalo znatno ne razlikuje od ispitivanja nekoliko zglobova poput ručnoga zgloba i 2-5 MCP zgloba u odnosu na otkrivanje progresivnog oštećenja zglobova nakon 1 godine (31).

Konačno, potreba za uvježabanim i iskusnim čitateljem kao i vrijeme potrebno za primjenu RAMRIS sustava koje iznosi od 15-35 minuta po bolesniku predstavlja glavno ograničenje ka uporabi toga sustava bodovanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga postoji potreba za uspostavom automatizirane metode koja će pomoći kliničarima i radiologu u primjeni ovoga sustava bodovanja, razvoj koji je u tijeku u međunarodnim okvirima.

prošloga stoljeća došlo je do značajne afirmacije UZV kao dijagnostičkog sredstva u reumatologiji, ortopediji i sportskoj medicini. Poboljšanjem tehnike UZV aparata poboljšava se i rezolucija dobivene slike, primjenom visokofrekventnih sondi iznad 10 MHz omogućena je bolja vizualizacija površnijih i manjih struktura, bez potrebe primjene vodenog jastučića kao dotada (33). Tradicionalnim B-mode tehnikama pridodana je i mogućnost Color Dopplera krvnih žila i npr. angiogeneze u panusu ili u dijagnostici vaskulitisa (34).

Nedostaci primjene UZV sastoje se u slijedećem: pretraga je znatno ovisna o iskustvu izvođača i o poznavanju anatomskih odnosa u tijelu. Počevši od 2001. godine nastoji se što više standardizirati primjena UZV za pretraživanje pojedinih zglobova, što znatnije olakšava izvođenje pretrage i reproducibilnost rezultata (2)

Unatoč znatnom tehnološkom napretku ultrazvučne tehnike u reumatologiji zadnjih desetak godina, dijagnostički ultrazvuk se intenzivno razvija i u kliničkom pogledu sa sve većim brojem kliničkih indikacija i tehnika za primjenu u reumatologiji (35-38). Posebice je to vidljivo u području primjene UZV u RA (39-46). Primjena dijagnostičkog UZV u reumatoidnim artritisu danas se svodi se na nekoliko osnovnih indikacija (47) (slike 1-7): 1. otkrivanje subkliničkog sinovitisa; 2. otkrivanje koštanih erozija, nevidljivih na klasičnim radiogramima; 3. detaljan pregled tetiva, tetivnih ovojnica i burzi; 4. ultrazvučno vođene injekcije i aspiracije zglobova i mekih tkiva.

Tablica. Patološka stanja u RA i odgovarajući ultrazvučni nalaz (55)
Table. Patological conditions in RA and corresponding ultrasound findings (55)

Stanje	UZV nalaz
Sinovitis	Homogeno ehogeno proširenje zglobnog prostora (sinovijalna proliferacija) koje se pojavljuje kao iregularna nakupina nježnih odjeka Zadebljanje sinovijalne membrane (sinovijalna proliferacija) vidljivo ultrazvučno kao hipo- ili hiperehogena struktura unutra područja zahvaćenog izljevom Nekompresibilno hipoehogeno intrakapsularno područje Ehogeno nekompresibilno intraartikularno tkivo unutar sinovijalnog prostora Prisutnost abnormalnog hipoehogenog odjeka unutar zglobnog prostora koje predstavlja hipertrofiju sinovije, nekompresibilnog na pritisak sonde, različitog od jastučice masnog tkiva unutar zgloba Proširenje zglobnog prostora nakupinama "mekanih" odjeka (čupavog ili vilozni) i/ili homogeno zadebljanje sinovije
Zglobni izljev	Intraartikularno anehogeno (crno) područje Anehogeno homogeno proširenje zglobnog prostora Kompresibilno, anehogeno intrakapsularno područje Hipo- ili anehogeni kompresibilni materijal unutar zgloba (zglobnih recessusa) Prisutnost abnormalnih, kompresibilnih, anehogenih područja unutar zgloba Anehogeno proširenje zglobnog prostora
Tenosinovitis	Zadebljanje tetivnih ovojnica zbog izljeva (anehogeni obrazac), proliferacije sinovije (ehogeni obrazac) ili miješana forma (oba obrasca) Abnormalno hipoehogeno područje oko tetive vidljivo na longitudinalnim i transverzalnim presjecima Homogeno hipo- ili anehogeno zadebljanje tetivne ovojnice (eksudativni tenosinovitis) Zadebljanje tetivne ovojnice zbog nepravilne proliferacije sinovijalnog tkiva (proliferativni tenosinovitis) Hipo- ili anehogeno zadebljanje tetivne ovojnice s ili bez izljeva, vidljivo u 2 okomita prikaza (uz mogući pozitivan Doppler signal) Prisutnost tekućine u tetivnoj ovojnici, zadebljanje tetivne ovojnice, zadebljanje tetive
Erozije	Prekid koštane površine vidljiv u 2 prikaza Promjene koštane površine koja prileže uz zglob Koštani defekt vidljiv u 2 ili više prikaza Intraartikularni prekid koštane površine vidljiv na 2 okomita prikaza Koštani "prekid" ili defekt s nepravilnim dnom vidljiv u longitudinalnom i transverzalnom prikazu Prekid koštanih margina
Ruptura tetive	Diskontinuitet tetive prikazan ultrazvučnim snopom okomito na tijek tetive Fragmentacija malih grupa tetivnih fibrila, koja pokazuje tipičan gubitak normalne fibrilarne ehoteksture tetiva

Potencijalna buduća primjena UZV moguća je u kratkoročnom i dugoročnom praćenju uspjeha terapije, te rana detekcija promjena hrskavice u RA. Klasična ultrasonografija putem B-moda omogućava brzu i točnu diferencijaciju između sinovitisa i sinovijalnog izljeva (48-50), dok novija primjena Power doppler tehnike omogućava dobar uvid u perfuziju sinovijalnog tkiva ko-

ja odražava aktivnost upalnog procesa (51-52)(slika 6). Primjena visokofrekventnog UZV s ciljem provođenja ultrazvučno vođenih punkcija, osobito u području malih zglobova šaka pokazala se puno točnijom metodom nego palpacijom vođena punkcija (96 vs. 59%) (53) (slika 7). Na taj način značajno je smanjena i mogućnost ozljeda tetiva, krvnih žila i živaca (53-54).

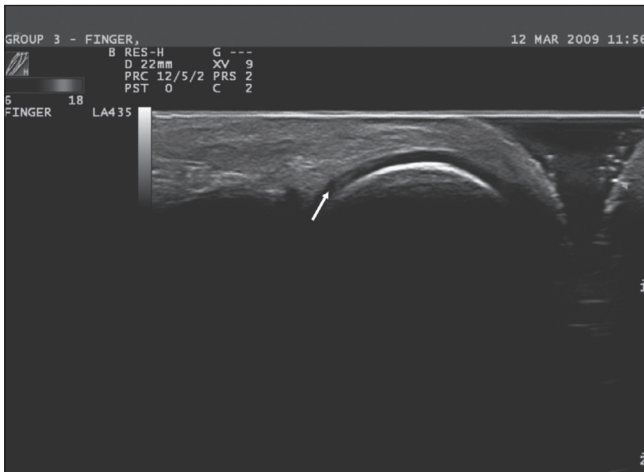
Dijagnostički ultrazvuk malih zglobova šaka i tetiva u reumatoidnom artritisu

Suvremena dostupnost visokofrekventnih, visokorezolucijskih ultrazvučnih glava omogućuje veću dijagnostičku preciznost i visoko kvalitetne rezultate u evaluaciji površnih struktura kao što su zglobovi prstiju i tetive (34). Ultrazvučne glave za tzv. "male zglobove i tetive" imaju frekvencije više od 10 MHz (najčešće 12,15 i 20 MHz, uz mogući raspon od 8-22 MHz) te omogućuju znatno bolju evaluaciju izrazito površnih struktura mekih tkiva. Glavna limitacija takvih sondi je slaba penetracija UZV

snopa u dubinu (ona iznosi svega 2 cm kod sonde od 15 MHz). Visokofrekventni UZV omogućuje korisne informacije o ranim afekcijama mekih tkiva u reumatoidnom (RA) i psorijatičnom artritisu (56). Moguće je izvođenje ultrazvučno kontroliranih aspiracija izljeva unutar zglobova i/ili tetivnih ovojnica ili aplikacija lijekova putem intraartikularnih injekcija (57) (slike 1-7).

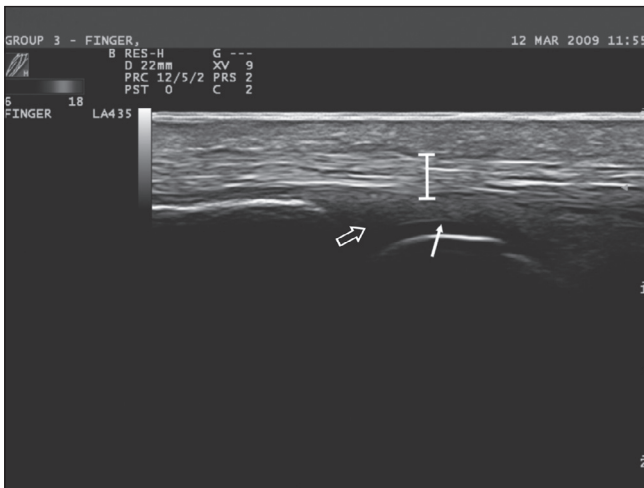
Glavna svrha ultrasonografije malih zglobova i tetiva jest da nam omogući sliku najveće tehničke kva-

Slika 1. Poprečni dorzalni prikaz MCP II zgloba
Figure 1. Transversal dorsal view of MCP II joint



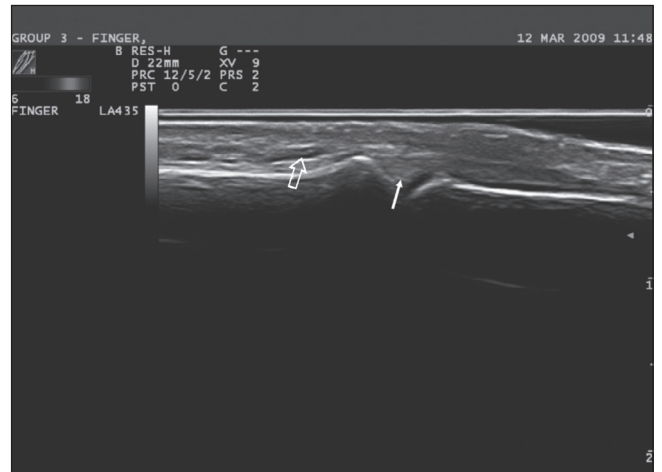
↑ - zglobna hrskavica MCP II zgloba

Slika 2. Longitudinalni dorzalni prikaz MCP II zgloba šake
Figure 2. Longitudinal dorsal view of MCP II joint of hands



I - tetiva ekstenzora prsta
↑ - normalni zglobni prostor MCP zgloba
↑ - zglobna hrskavica MCP zgloba

Slika 3. Longitudinalni dorzalni prikaz PIP II zgloba šake
Figure 3. Longitudinal dorsal view of PIP II joint of hands



↑ - tenosinovitis ekstenzora prsta s manjim izljevom unutar sinovije
↑ - normalni zglobni prostor PIP zgloba

Slika 4. Longitudinalni dorzalni prikaz MCP II zgloba šake
Figure 4. Longitudinal dorsal view of MCP II joint of hands



↑ - koštana erozija MCP zgloba
↑ - proširenje zglobnog prostora MCP zgloba s manjim izljevom

litete koja dopušta najbolju evaluaciju "target" zona u bolesnika s akutnim ili kroničnim artritisom i/ili tendinitisom. Visokofrekventni UZV omogućuje korisne informacije o ranim afekcijama mekih tkiva u nekim bolestima (npr. RA i psorijatični artritis) (34,50,53,55). Nadalje, izvođenje ultrazvučno kontroliranih aspiracija izljeva unutar zglobova i/ili tetivnih ovojnica ili aplikacija intraartikularnih injekcija na ovaj način postaje lakša, bez mogućnosti nepotrebne nekroze tetiva ili lezije koštanih dijelova zgloba (53,58).

Metakarpofalangealni zglobovi (MCP)

Promjene na zglobovima prstiju događaju se vrlo često i vrlo rano u reumatoidnom artritisu. Rutinska dijagnostička metoda ostaje i nadalje klasična radiografija šaka, ali ona ima limitiranu vrijednost u evaluaciji mekih tkiva. MCP zglobove moguće je lako i do u detalje prikazati primjenom visokofrekventne ultrasonografije. Potrebno je svega nekoliko minuta za potpunu evaluaciju

svakoga zgloba. Putem longitudinalnog dorzalnog pristupa MCP zglobova moguće je izvršno prikazati detalje mekih tkiva, kostiju, zglobne kapsule, zglobnog prostora te artikularne hrskavice metakarpalnih glava.

Drugi pristupi zglobovima prstima omogućuju pažljivu pretragu npr. malih erozija zgloba (59). Alternativni pristupi uključuju lateralne prikaze zglobova prstiju i nekih MCP zglobova. Za cjelovitiju analizu ekstenzornih i fleksornih tetiva, moguće je izvesti dinamičku pretragu navedenih struktura (aktivni i/ili pasivni pokreti prstiju). Moguća su mjerenja zglobnog prostora i širine tetiva. Moguća su mjerenja do u dijelove milimetra primjenom sonde od 13 MHz.

U bolesnika s RA, UZV jasno prikazuje promjene mekih tkiva i/ili koštane promjene (34,60). Proširenje zglobnog prostora najčešći je nalaz u takvih bolesnika (12). Ono nastaje ili zbog sinovijalnog izljeva, sinovijalne proliferacije ili kombinacije tih stanja. Drugi nalazi u

RA uključuju gubitak jasnoće hrskavice MCP zglobova, koštane erozije, hipoehogeno zadebljanje tetivnih ovojnica fleksora, iregularnost rubova ekstenzornih i fleksornih tetiva ili tetivne rupture (61) (slika 1,2,4,5).

Jedan od važnijih interesa u reumatologiji jest mogućnost razlikovanja zglobnog izljeva od sinovijalne proliferacije. Visokofrekventni UZV omogućuje znatnu pomoć u tom problemu. Takva razlika moguća je s obzirom na različite ehogene obrasce sinovijalne proliferacije (homogena ili iregularna nakupina odjeka) i izljeva unutar zgloba (hipoehogeni i/ili anehogeni obrazac) (60,61). Međutim, treba imati na umu da visoke koncentracije fibrina unutar sinovijalnog izljeva mogu u cijelosti oponašati ultrasonografsku znakove proliferativnih promjena. Moguće je i ultrazvučno praćenje uspješnosti medikamentozne terapije u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima.

Proksimalni interfalangealni zglobovi (PIP)

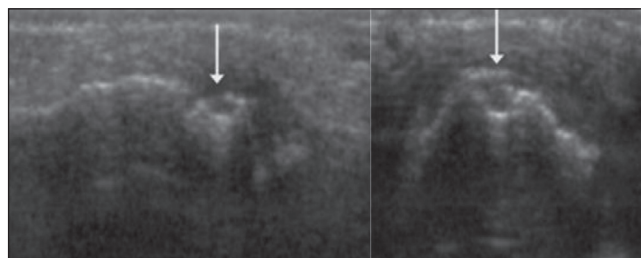
Ultrazvučni znaci afekcije PIP zglobova u sklopu RA ili psorijatičnog artritisa (PsA) uključuju proširenje zglobnog prostora i koštane erozije (62). Štoviše u bolesnika s psorijatičnim artritisom moguće je razlikovati znatne ultrasonografske promjene. One se sastoje od homogenog, lako vidljivog potpunog zadebljanja ekstraartikularnog i peritendinoznog mekog tkiva (59). U nekih bolesnika ovo zadebljanje mekih tkiva događa se bez preostala dva navedena karakteristična UZV nalaza. Ovakav nalaz čini se reflektira difuzni intersticijalni edem, koji kada se potpuno razvije, primjećujemo u bolesnika kao tipični “prst poput kobasice” (slika 3).

Distalni interfalangealni zglobovi (DIP)

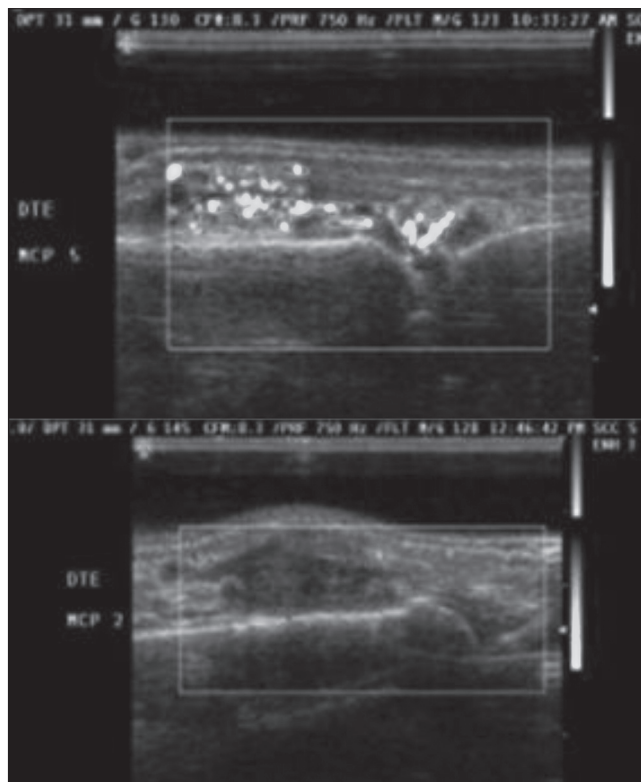
UZV distalnog interfalangealnog zgloba (DIP) omogućuje prikaz slijedećih struktura: DIP zglob, ekstenzorna i fleksorna tetiva, koštani rubovi, periartikularno i peritendinozno meko tkivo, nokti i krvne žile. DIP zglob je tipično zahvaćen u PsA, te obično nalazimo proširenje zglobne pukotine na longitudinalnom dorzalnom prikazu (59).

Visokofrekeventna ultrasonografija je senzitivna metoda za ranu detekciju i praćenje promjena na tetivama u sklopu reumatskih bolesti. UZV potvrđuje kliničku dijagnozu “tendinitisa” budući omogućuje točnu detekciju nekoliko patoloških promjena. Normalno se tetive u području šaka prikazuju kao linearne, fibrilarne strukture, homogenog ehogeniciteta i oštro definiranih ehogenih rubova. Patološke UZV promjene koje karakteriziraju tenosinovitis uključuju: proširenje tetivne ovojnice, gubitak normalne fibrilarne strukture tetive, iregularnost tetivnih rubova (iregularna ili “rašćupana” kontura tetive), peritendinozni edem, difuzne ili fokalne hipoehogene zone unutar tetiva, difuzno ili fokalno zadebljana tetiva, diskontinuitet tetive (parcijalna ili totalna ruptura). Moguće je prikazati i intratendinozne kalcifikacije uz lokalizirano smanjenje promjera tetive

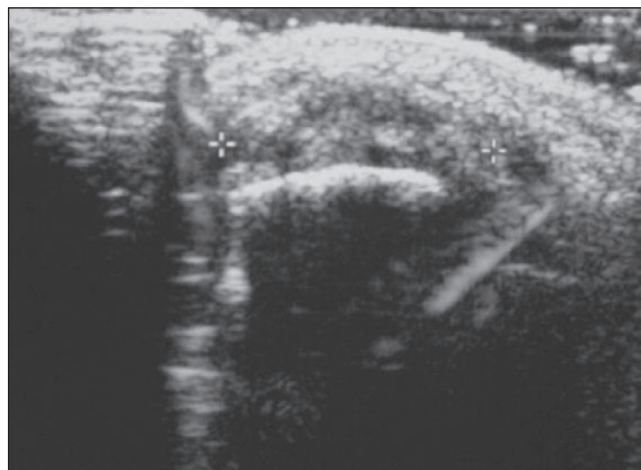
Slika 5. Koštana erozija MCP zgloba na logitudinalnom (lijevo) i poprečnom (desno) prikazu zgloba
Figure 5. Bone erosion of MCP joint in longitudinal (left) and transverse (right) view



Slika 6. Power Doppler aktivnost unutar MCP zgloba: stupanj 3 (gornja slika) i stupanj 1 (donja slika)
Figure 6. Power Doppler activity of MCP joint: grade 3 (upper picture) and grade 1 (lower picture)



Slika 7. Ultrazvučno vođena punkcija zgloba
Figure 7. Ultrasound guided aspiration of joint



u slučaju kalcificirajućeg tendinitisa. U bolesnika s ozljedama tetiva, opisani su slijedeći fibrilarni oblici: pojačana fibrilarna debljina, prekid, fragmentacija i gubitak ehoteksture (63). Grassi i sur. su 1995. (34) opisali afekciju i fleksornih i ekstenzornih tetiva u RA korištenjem sonde od 13 MHz. Ipak dokumentirano je nekoliko različitih alteracija tetiva u bolesnika s RA. Promjene uključuju zadebljanje tetivnih ovojnica, gubitak nor-

malne fibrilarne ehoteksture, iregularnost rubova tetiva, rupture tetiva i sinovijalne ciste (56,59).

Danas se također vrlo uspješno prikazuju promjene unutar karpalnog kanala primjenom ultrasonografije (64). Osobitu važnost pretrage nalazimo u činjenici o mogućnosti dinamičke evaluacije fleksornih tetiva šake unutar samog kanala, koje u slučaju tenosinovitisa mogu biti razlogom kliničke slike karpalnog kanala.

Mali zglobovi na prednjem dijelu stopala

Način primjene

Metatarzofalangealni i proksimalni interfalangealni zglobovi prstiju stopala najbolje se ispituju s ekstenzorne strane. Nožni palac se rutinski ne gleda zbog učestalih asimptomatskih promjena koštane strukture i prisutnosti izljeva (65).

Normalni nalaz

Dugački i kratki ispružac prsta leže s dorzalne strane zgloba neposredno iznad zgloba. Tetiva kratkog ispružaca prstiju dijeli se u četiri izdanka, jedan za svaki nožni prst, koji se protežu paralelno s tetivom dugačkog ispružaca prstiju prije hvatanja za njega. Tetiva dugog ispružaca hvata se u dorzalnom dijelu srednjih i distalnih falangi, preko dorzalnih digitalnih proširenja. Dorzalna digitalna proširenja sastoje se od tri sloja, jednog središnjeg i dva bočna. Središnji snop se hvata na bazu srednje falange. Kolateralni izdanci prolaze na obje strane umetnutoga središnjeg snopa te dobivaju pojačanje od interosealnih mišića, kratkog ispružaca prstiju i lumbrikalnih mišića. Još dublje od ekstenzornih tetiva, metatarzofalangealni zglobovi su pojačani kolateralnim ligamentima koji su usmjereni od dorzalnoga prema plantarnom, križajući radijalni i ularni dio samoga zgloba. Vrlo ih je teško razlučiti pojedinačno. Dugi i kratki savijač prstiju leže s plantarne strane zgloba na tabanu. Kratki savijač prstiju se dijeli u četiri tetive, po jednu za svaki od prstiju lateralno od palca, a svaka od tih tetiva se pak dijeli na dvije u razini baze proksimalne falange. Podijeljeni dijelovi ponovno se sjedinjuju prije konačne podjele na hvatištu na obje strane srednje falange. Prvi podijeljeni dio tetive omogućuje prolaz distalnije dublje položenom dugom pregibaču prstiju. Tetivne ovojnice izgledaju kao fibrozni tuneli, pojačani prstenastim i kribriformnim zgusnućima oponašajući koloturnike na prstima. Takva fibrozna zgusnuća iznad metatarzofalangealnih zglobova nazivljemo poprečnim metatarzalnim svodom. Gledajući u cjelini, vrlo često se govori o toj strukturi kao dubokom transversalnom ligamentu.

Direktno položene na plantarni dio zglobne čahure nalaze se plantarne ploče, koje su slične palmarnim pločama na gornjem ud. U svojim dubokim dijelovima ploče se stapaju s zglobnom čahurom. Plantarne ploče su čvrsto pričvršćene distalno na bazu proksimal-

nih falangi. Proksimalnije, tu je prilično labavo hvatište neposredno proksimalno od zglobne hrskavice glavica metatarzalnih kostiju.

Patološki nalazi

Izljev i sinovitis

Sve je veći trend za ranim i agresivnim liječenjem sinovitisa s bolest modificirajućim lijekovima (engl. DMARDs), koji mogu imati korisne učinke kada su propisani nekoliko tjedana ili mjeseci nakon početka boplesti (61). Naglasak u ranom otkrivanju bolesti, sada se pomaknuo s ranoga otkrivanja erozije na ranije otkrivanje sinovitisa, a erozije se danas smatraju već prekasnim stadijem bolesti. Najranije prisutna abnormalnost u području malih zglobova ruku i nogu jest prisutnost izljeva.

Jednostavni izljev obično je anehogen (potpuno transoničan), stlačiv na pritisak ultrazvučne sonde i bez pojačanja Doppler signala. Nasuprot tome, sinovijalna hipertrofija definirana je kao unutarzglobna, slabo kompresibilna struktura bez značajnog pomaka pri kompresiji, koja može imati pojačani Doppler signal. Dinamičko ispitivanje zgloba putem kompresije ultrazvučnom sondom dovest će do pomaka tekućine dalje od ultrazvučne sonde, dok će zadebljana sinovijalna membrana biti puno manje kompresibilna. Najčešća pogreška vezana je uz činjenicu da normalne anatomske strukture mogu imati nisku reflektivnost i na taj način oponašati sinovitis, ako se ne posvećuje dovoljno pozornosti tehnicu izvođenja pretrage, osobito s opremom niže rezolucije.

Važno je također izbjegavati anizotropiju susjednih kapsularnih ligamenata i tetiva. Klasificiranje abnormalne sinovijalne hipertrofije učinjeno je na nekoliko načina. Szkuclarek je kategorizirao promjene u sinovijalnoj debljini uspoređujući ih s koštanim strukturama. Ocjena 1 je minimalno sinovijalno zadebljanje (normalan nalaz), ocjena 2 je zadebljanje sinovijalne membrane ispupčeno preko linije koja povezuje vrhove kostiju koje formiraju zglob, bez proširenja u dijafizu kosti, ocjena 3 predstavlja proširenje na jednu od metadijafiza i ocjena 4, proširenje na obje metadijafize. Navedeni autor klasificirao je bolest pomoću polu-kvantitativnog mjerenja sinovijalne debljine, prokrvljenosti te povezanošću s erozijama. Sinovijalna debljina bilježi se u trostupanjskoj skali (1-3 = blaga, umjerena i teška), s umjerenim sinovijalnim

zadebljanjem između 2 i 4 mm iznad normalne. Ukoliko je potrebno, blagi sinovitis može se dalje podijeliti u fokalni i difuzni. Fokalni sinovitis je u tom slučaju ograničen samo na jedan sinovijalni recessus. Umjereno i teško sinovijalno zadebljanje rjeđe je fokalno. Ova podklasifikacija može biti od korisna u praćenju više suptilnih promjena, u usporedbi s više dvodimenzionalnim klasifikacijama. Trostupanjaska skala koristi se također za snimanje protoka krvi: blagi protok definira se kao samo nekoliko raspršenih krvnih žila, umjereni kao manje od 50% vaskularizacije u sinovijalnoj membrani i teški kao više od 50% prokrvljenosti sinovije. Konačno, ocjena 0 i 1 se koriste za označavanje prisutnosti ili odsutnosti erozija, ali kada je to potrebno za snimanje ili istraživačke svrhe, mogu se koristiti detaljniji opisi erozija. Rezultat se pohrani na ultrazvučne slike, s oznakom pojedinog zgloba koji je mjereno. Slike se pohranjuju na hard disku ili na odjelu na komunikacijskom sustavu za pohranu slika (engl. picture-archiving communication system - PACS) za buduće usporedbe i praćenje bolesnika. Nekoliko istraživanja pokazalo je dobru inter- i intra-promatračku pouzdanost ove ultrazvučne klasifikacije (66). Ultrazvučne klasifikacije također su pokazale relativno dobru korelaciju s nalazima na MRI u bolesnika s sinovitisom, ali nije bilo istraživanja varijacija koje se mogu naći u osoba s normalnom zglobovima.

Angiogeneza

Visokofrekvencijski ultrazvuk može razlikovati krute od tekućih elemenata u zglobnom prostoru, ali je manje učinkovit u razlikovanju upalno promijenjene sinovijalne membrane od inaktivnog panusa, vezivnog tkiva i zglobnog detritusa. Jedna od mogućnosti razlikovanja ova dva stanja jest primjena kolor Doppler protoka, iako je bilo nekih varijacija u opisanim nalazima osoba s normalnim zglobovima. Klauser i sur. (67) su pokazali da zdravi zglobovi ne pokazuju vaskularizaciju unutar zglobnog prostora, prije ili nakon primjene ultrazvučnog kontrastnog sredstva, dok su Terslev i suradnici (68) pronašli krvne žile u sinovijalnoj membrani MCP zglobova u 11 zdravih ispitanika, u 18% prije i 50% nakon primjene kontrastnog sredstva. Iako ne postoji točan način utvrđivanja da li se radi o razlikama u sklopu varijacija u normalnim nalazima, poznato je da se osjetljivost ultrazvučnog uređaja može znatno razlikovati ovisno o proizvođaču, te da povremeno utvrđivanje postojanja krvnih žila unutar sinovije vjerojatno ne treba smatrati patološkim nalazom, osobito pri korištenju osjetljivijih aparata.

Odgovor sinovije na upalne promjene rezultira u sekreciji velikog broja upalnih medijatora. Vaskularni faktor rasta endotela (engl. vascular endothelium growth factor - VEGF) jedan je od izlučenih prohormona koji dovodi do proliferacije vaskularnog endotela i stvaranja novih krvnih žila, proces koji poznajemo kao angiogenezu. Histološka istraživanja potvrđuju da promjene

power Dopplera dobro koreliraju s patološkim promjenama sinovije (69,70), iako treba voditi računa o izbjegavanju artefakata, koji osobito mogu biti prisutni na prijelazu kosti i sinovije ako je gain (pojačanje ultrazvučnog aparata) previsoko. Pojačanje power Doppler signala osobito korelira s infiltracijom polimorfonuklearnih leukocita i taloženjem fibrina na površini (45), iako još uvijek ne postoji izravna korelacija između serumskog VEGF-a i neovaskularizacije.

Stoga procjena kolor Doppler protoka treba biti sastavni dio svakoga ultrazvučnog pregleda otečenoga zgloba. Učestalost ponavljanja impulsa (engl. pulse repetition frequency) treba biti niska, a područje pregleda što manje, kako bi se povećala mogućnost otkrivanja abnormalnih protoka krvi unutar sinovijalne membrane.

Lažno pozitivni nalazi su mogući, zbog pomicanja bolesnika ili operatora ili na visoko reflektirajućim prijelazima kao što je prijelaz između kosti i mekog tkiva.

Postoje dva načina mjerenja sinovijalnog protoka krvi, power Doppler ultrasonografija (PDUS) i color flow Doppler ultrasonografija (CFDUS). Power Doppler tehnika je osjetljivija, ali isto tako sklonija artefaktima. Osjetljiva je na intravenozno primijenjeno kontrastno sredstvo koje se može koristiti za povećanje vrlo sporih protoka. Softveri su različiti od proizvođača do proizvođača, stoga su rezultati vrlo teško komparabilni.

Za razliku od CFDUS-a, PDUS nam ne daje specifične informacije o smjeru protoka i stoga će registrirati bilo kakav protok unutar područja interesa. Kvantifikacija protoka temelji se na mjerenju količine piksela boje unutar slike, a ne apsolutnom mjerenju protoka krvi u samoj sinovijalnoj membrani. Ovo polukvantitativno mjerenje može se stupnjevat ili vizualno ili putem softverske analize. Vizualno stupnjevanje je puno praktičnije u kliničkom smislu. Kao što je gore navedeno, jednostavan sustav ocjenjivanja je blagi protok (nekoliko raspršenih krvnih žila), umjereni (<50%) ili teški (>50%) prikazanog sinovijalnog protoka. Predložene su i razne druge polukvantitativne metode, uključujući i onu Klausera i suradnika koja broji broj vidljivih krvnih žila. Ocjena 1 je 1-5 prisutnih signala, stupanj 2 je 6-10, a ocjena 3 više od 11 vidljivih krvnih žila u vidnom polju (67)(slika 6). Kompjutorizirane metode uključuju hvatanje ultrazvučne slike u boji, prebacivanje u određeni foto-paket i uporabu softvera za razlikovanje i prebrojavanje broja piksela boje u odnosu na sivu boju pozadine (greyscale) (51). Softverska metoda zahtijeva standardizaciju povećanja i vidnoga polje te je stoga neprikladna za primjenu retrospektivno.

CFDUS se razlikuje od PDUS-a u zbog toga što je ovisan o smjeru protoka krvi. Dobiveni signal nosi određene podatke o krvnoj žili s koje je dobiven u obliku pritiska trag. Precizna mjerenja koja se najčešće obračunava se indeks otpora (resistive index - RI). Indeks otpora je

razlika između sistoličkog i dijastoličkog tlaka podijeljena s sistoličkim tlakom. Većina proizvođača uključuje softver unutar ultrazvučnog aparata za izračunavanje indeksa otpora. Na taj način se dobiva dobar spektralni trag iz krvne žila unutar sinovijalne hipertrofije. Indeks otpora je dobar pokazatelj visokog otpora strujanja: u normalnim okolnostima to je 1, a smanjuje se angiogenezom unutar sinovitisa. Za razliku od PDUS-a, indeks otpora je fiziološki parametar te je, stoga, neovisan od opreme koja se koristi i proizvođača softvera. Unatoč nekim ograničenjima power Dopplera, osobito s obzirom na izvođenje serijskih studija, radi se o osjetljivoj mjeri, koja je lako izvediva i ponovljiva između različitih operatera na istom stroju.

Čini se da dobro korelira s kontrastno pojačanom MR i kliničkim nalazima te omogućava brzu procjenu u kratkom vremenskom rasponu ili poboljšanje nakon liječenja.

CFDUS je manje osjetljiv na artefakte pri pomicanju sonde i više je objektivno mjerenje od PDUS-a. Problemi uključuju poteškoće u dobivanju dobrog traga kada je angiogeneza slaba i održavanje trajnim već napravljenih mjerenja, pogotovo ako se slika zamrzne za vrijeme mjerenja. CFDUS je neosjetljiv na primjenu kontrastnih sredstava, što umanjuje njegovu vrijednost u bolesnika sa suptilnim ili ranim sinovitisom. Promjene u RI također mogu biti uzrokovane povećanjem pritiska sonde i promjene temperature. Serijska istraživanja treba provoditi u uvjetima s kontroliranom temperaturom.

Erozije

Prepoznavanje koštanih erozija važan je korak u prirodnom tijeku erozivnoga artritisa. OMERACT gru-

pa (**Outcome MEasurement in Rheumatoid Arthritis and Connective Tissue**) definira koštanu eroziju kao intraartikularni diskontinuitet koštane površine vidljiv u 2 okomita smjera. Akutne erozije općenito imaju neravne rubove i slabo definiranu bazu, koja omogućava pravu transmisiju zvuka, te je obično udružena s aktivnim sinovitisom. Koštane defekte i bez priležecog sinovitisa treba oprezno razmotriti, iako se ponekada radi o kroničnim erozijama. Učestala pogreška, osobito u neiskusnih izvođača, jest postojanje normalnog uleknuća na dorzalnoj strani metakarpalnih glavica, što može biti protumačeno kao erozija. Radi se o glatkom uleknuću s jasno vidljivom bazom koja ne omogućava gtransmisiju ultrazvuka i nikada nije udružena s aktivnim sinovitisom.

Erozije u RA najčešće se nalaze u radijalnim dijelovima metakarpalnih glava ili u bazama falangi. DIP zglobovi vrlo su rijetko zahvaćeni, ali dosta erozija se nalazi u toj regiji u seronegativnom RA i osteoartritisu. Na šakama, drugi, treći i peti MCP zglob su najčešće zahvaćeni, dok na stopalima najveću predilekciju za erozije nalazimo u području petoga, trećega te potom drugoga MTP zgloba. Postoje razlike u lakoći otkrivanja erozija pojedinih malih zglobova. Tako se na šakama najbolji cirkumferencijski uvid dobiva u području drugoga i petog MCP zgloba, dok je četvrti vrlo težak za analizu, osobito s ulnarne i radijalne strane. Scheel i suradnici (39) su utvrdili da je ultrazvuk superiorniji u otkrivanju erozija u odnosu na MR u području PIP zglobova na šaci, a manje točan u području MCP zglobova, dok su Backhaus i suradnici otkrili erozije dominantno u području MCP zglobova, te posebno točno u ranijim stadijima bolesti (71) (slika 4 i 5).

Zaključak

U bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, u vrijeme postavljanja dijagnoze ili čak sumnje na upalnu reumatsku bolest, neophodno je učiniti ultrazvučni "screening" malih zglobova šaka i stopala sa svrhom što ranije detekcije bilo kakvih upalnih promjena prije nego što se razvije permanentno oštećenje zgloba ko-

je kasnije uzrokuje simptome. Očuvanje funkcije šaka i stopala krucijalno je za očuvanje neovisnosti svakog reumatskog bolesnika, posebice onih s upalnim reumatskim bolestima. Ranom detekcijom artritisa šaka, započet ćemo na vrijeme prikladnu terapiju, te u tom smislu UZV ima nezamjenjivu vrijednost.

Literatura

1. Canoso JJ. (editorial). Ultrasound imaging: a rheumatologist's dream. *J Rheumatol* 2000;27(9): 2063-64.
2. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B. The Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641-9.
3. Čičak N, Buljan M. Ultrasonic diagnostics of the shoulder. In: Matasović T. *Ultrasonic diagnostics*

- of the locomotor system*. Zagreb: Školska knjiga. 1990: 155-179.
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
6. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J. et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheu-

matoid arthritis reveals a high prevalence of erosion at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-356.

7. Nissila M, Isomaki H, Kaarela K. et al. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year followup study. *Scand J Rheumatol* 1983;12:33-38.

8. Möttönen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648-653.

9. van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM. et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.

10. van der Heijde DMFM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *British J Rheum* 1995;34(Suppl. 2):74-78.

11. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985;14(Suppl. 57):1-54.

12. Ødegård S, Landewe R, Van Der HD. et al. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:68-75.

13. Paulus HE, Oh M, Sharp JT. et al. Correlation of single time-point damage scores with observed progression of radiographic damage during the first 6 years of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:705-713.

14. Visser H, le Cessie S, Vos K. et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-365.

15. Scott DL, Pugner K, Kaarela K. et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford, England) 2000;39:122-132.

16. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB. et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985;28:1326-1335.

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

18. van der Heijde DMFM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillière's Clin Rheumatol* 1996;10:435-453.

19. van der Heijde D. Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004;18:847-860.

20. Bruynesteyn K, Landewe R, van der LS. et al. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis:

acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1413-1418.

21. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F. et al. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford, England) 1999;38:941-947.

22. Dias EM, Lukas C, Landewe R. et al. Reliability and sensitivity to change of the simple erosion narrowing score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:375-379.

23. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P. et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RAMRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30:1385-1386.

24. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.

25. Klareskog L, Van Der HD, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled study 2. *Lancet* 2004;363:675-81.

26. Gilkeson G, Polisson R, Sinclair H, Vogler J, Rice J, Caldwell D. et al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988;15:1361-6.

27. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Danneskiold-Samsøe B. et al. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases. *J Rheumatol* 2001;28:2193-200.

28. Ostergaard M, Stoltenberg M, Gideon P, Sorensen K, Henriksen O, Lorenzen I. Changes in synovial membrane and joint effusion volumes after intra-articular methylprednisolone. Quantitative assessment of inflammatory and destructive changes in arthritis by MRI. *J Rheumatol* 1996;23:1151-61.

29. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B. et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30:1385-.

30. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006;16:2619-21.

31. Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M. The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score 15. *Arthritis Rheum* 2005;52:2300-6.
32. Laine VAI, Vainio KJ, Pekanmaki K. Shoulder affections in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1954;13:157-60.
33. Koski JM. Ultrasound guided injections in rheumatology. *J Rheumatol* 2000;27(9):2131-38.
34. Grasi W, Tittarelli E, Blasetti P, Pirani O, Cervini C. Finger tendon involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:786-794.
35. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998;57:268-71.
36. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:1-5.
37. Meenagh G, Filippucci E, Kane D, Tagart A, Grassi W. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. *Rheumatology* 2007;46:3-5.
38. Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:55-60.
39. Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S. et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:595-600.
40. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-112.
41. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1049-1053.
42. Lopez-Ben R, Bernreuter WK, Moreland LW, Alarcon GS. Ultrasound detection of bone erosions in rheumatoid arthritis: a comparison to routine radiographs of the hands and feet. *Skeletal Radiol* 2004;33:80-84.
43. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:116.
44. Naredo E, Moller I, Moragues C. et al. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis* 2006;65:14-19.
45. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H. Power Doppler ultrasonography and synovitis. Correlating ultrasound imaging with histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1590-1595.
46. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG. et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-2770.
47. Brown AK, O'Connor PJ, Roberts TE. et al. Ultrasonography for rheumatologists: the development of specific competency based educational outcomes. *Ann Rheum Dis* 2006;65:629-36.
48. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H. et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-5.
49. Grassi W, Filippucci E, Farina E, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000;43:969-76.
50. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:467-85.
51. Qvistgaard E, Rogind H, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis* 2001;60:690-693.
52. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1049-1053.
53. Raza K, Lee CY, Pilling D. et al. Ultrasound guidance allows accurate needle replacement and aspiration from small joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:976-9.
54. Grassi W, Farina A, Filippucci E. et al. Sonographically guided procedures in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:347-53.
55. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol* 2007;25:5-10.
56. Zanetti M, Hodler J. Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) der Tendinopathien. *Orthopäde* 1995;24:200-208.
57. Lehtinen A, Taavitsanen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extre-

mities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:143-148.

58. Kaplan PA, Matamoros A Jr, Anderson JC. Sonography of the musculoskeletal system. *Am J Radiol* 1990;155:237-245.

59. Schmidt WA, Schmidt H, Schicke B, Gromnica-Ihle E. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2004;63:988-994.

60. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A. et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434-2441.

61. Bresnihan B. Rheumatoid arthritis: principles of early treatment. *J Rheumatol Suppl* 2002;66:9-12.

62. Grassi W, Tittarelli E, Pirani O. et al. Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:243-247.

63. Martinoli C, Derchi Le, Pastorino C. et al. Analysis of echotexture of tendons with US. *Radiology* 1993;186:839-843.

64. Taouli B, Zaim S, Peterfy CG. et al. Rheumatoid arthritis of the hand and wrist: comparison of three imaging techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:937-943.

65. Ostergaard M, Szkudlarek M. Ultrasonography: a valid method for assessing rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2005;52:681-686.

66. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:955-962.

67. Klauser A, Frauscher F, Schirmer M. et al. The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:647-653.

68. Terslev L, Torp-Pedersen S, Bang N, Koenig MJ, Nielsen MB, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of two different contrast agents. *Ann Rheum Dis* 2005;64:824-827.

69. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Fehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:331-338.

70. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Kirschner S, Gohlke F. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal. *Radiology* 2002;225:225-231.

71. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D. et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232-1245.

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK KUKA, KOLJENA I GLEŽNJA ULTRASONOGRAPHY OF THE HIP, KNEE AND ANKLE

Tomislav Nemčić¹ ♦ Porin Perić²

Sažetak

Ultrasonografska (UZV) pretraga zgloba kuka, osim vizualizacije anatomske strukture, omogućuje preciznu punkciju i aspiraciju sadržaja u području zgloba. Najčešći UZV nalazi u upalnim reumatskim bolestima su: intraartikularni izljev (patološki nalaz > 2 mm), hipertrofija sinovijalne membrane, oštećenje hrskavice i koštane erozije. UZV karakteristike osteoartritisa (OA) kuka su: prisutnost manje količine izljeva, gubitak hrskavice, prisutnost osteofita na zglobnim rubovima i eventualno blaga sinovijalna hipertrofija.

Zadnjih se godina UZV sve više koristi u dijagnostici velikog broja poremećaja koljena, uključujući lezije zglobne hrskavice, tetiva i ligamenata, meniska, sinovijalnog prostora i pripadajućih krvnih žila i mišića. UZV se može koristi-

ti za mjerenje debljine hijaline hrskavice i procjenu njezina integriteta u području femoralnih kondila i interkondilarnih udubina, uz uvjet da bolesnici mogu adekvatno flektirati koljeno. Brojne artropatije koje zahvaćaju koljeno također mogu biti evaluirane ultrasonografski, te je moguće dokumentirati prisutnost izljeva, sinovijalne hipertrofije, formiranje panusa, poplitealnih cista, intraartikularnih tjelešaca, stanjenje hrskavice i prikaz sinovijalne plike.

Suvremena tehnološka dostignuća u području ultrazvučne dijagnostike danas nam omogućuju i visoko kvalitetne prikaze manjih struktura poput nožnog zgloba, insercije Ahilove tetive za kalkaneus i pripadajućih mekih tkiva. Najvažnija dostignuća postignuta su u prikazu patologije Ahilove tetive u sklopu upalnih i degenerativnih bolesti.

Ključne riječi

ultrasonografija, kuk, koljeno, gležanj

Summary

Hip ultrasonography (US), besides visualization of anatomic structures, provides precise puncture and aspiration of the joint content. The most often US findings in inflammatory rheumatic diseases are intra-articular effusion (pathologic finding > 2 mm), hypertrophy of synovial membrane, cartilage damage and bone erosions. US characteristics of osteoarthritis (OA) are small amount of effusion, lost of cartilage, osteophytes on the articular edges and possible mild hypertrophy of synovial membrane.

Recently, US has been used in diagnostics of many knee disorders, including lesions of articular cartilage, tendons, ligaments, menisci, synovial joint and surrounding blood vessels and muscles. US could be used for measuring thickness of hyaline cartilage and for as-

essment of its integrity at the area of femoral condyles and intercondylar notch, but only if patients are enable to bend their knees. Numerous arthropathies that affect the knee could be evaluated by US too, so it is possible to document the presence of effusion, hypertrophy of synovial membrane, formation of pannus, popliteal cysts, loose bodies, cartilage thinness and synovial plica.

New technologic development of US diagnostics provides high-quality presentation of some smaller structures like ankle joint, calcaneal insertion of Achilles tendon and surrounding soft tissues. The most important achievement is demonstration of pathologic changes of Achilles tendon within inflammatory and degenerative diseases.

prim.mr.sc. Porin Perić
Petrova 47 ♦ 10000 Zagreb
e-mail: porin.peric@gmail.com

Keywords

ultrasonography, hip, knee, ankle

Ultrasonografija kuka

Zglob kuka je dublje smješten od ostalih zglobova, te je zbog toga teže dostupan kliničkom pregledu. Radiološka pretraga kuka omogućuje informacije vezane primarno uz koštanu patologiju zgloba kuka. S druge strane, ultrasonografija (UZV) kuka pruža vrlo dobar uvid u: ekstraartikularnu patologiju (meka tkiva: bursitis, tumori, kolekcije tekućine; mišići: hematomi, apscesi; kosti: frakture); intraartikularnu patologiju (izljeve; sinovitis kuka; oštećenja hrskavice, koštane erozije, osteofite) (1).

Za evaluaciju zgloba kuka obično se koriste sonde od 3.5 do 7.5 MHz. Najčešći je prednji uzdužni pristup, pri kojem bolesnik leži na leđima, a sonda prati prirodni tijek femoralnog vrata po uzdužnoj osovini (slika 1). Za vrijeme pregleda zglob kuka se može evaluirati i dinamički: pokretanjem noge naizmjenično u smjeru vanjske i unutarnje rotacije (2). Moguć je i stražnji pristup zglobu kuka kroz glutealne mišiće kojim se osobito dobro prikazuju i manje količine izljeva unutar zgloba. U tom slučaju sonda se postavlja u blizinu stražnjeg dijela velikog trohantera uz pomake kranijalno i kaudalno od početnog mjesta i paralelnu fleksiju koljena za vrijeme izvođenja pretrage. Potreban je osobiti oprez pri dokazivanju burzitisa, jer se prirodno nešto tamniji prikaz pripadajuće muskulature može pogrešno interpretirati kao burzitis (3). Kod lateralnog pristupa zglobu kuka bolesnik leži na kontralateralnom boku, a UZV sonda se pomiče kranijalno i kaudalno duž uzdužne osovine femoralnog vrata. Gledano s površine normalno se prikazuju slijedeće strukture: potkožno tkivo, glutealne tetive, veliki trohanter. Taj je pristup koristan u dijagnostici trohanternog burzitisa (4). UZV pretraga omogućuje i izrazito preciznu punkciju i aspiraciju sadržaja u području zgloba kuka (5).

Najčešći UZV nalaz u upalnim reumatskim bolestima predstavlja prisutnost intraartikularnog izljeva (patološki nalaz > 2 mm), hipertrofija sinovijalne membrane i oštećenje hrskavice uz prisutnost koštanih erozija (6,7). Normalna sinovijalna membrana ne može se

sonografski prikazati, već postaje vidljiva tek kada nastupi sinovijalna proliferacija. U ranom stadiju reumatoidnog artritisa (RA) ultrazvučno se može prikazati zadebljanje (edem) hrskavice. Debljina hrskavice preko 2.5 mm općenito se smatra patološkom (8). Sonografski je moguće detektirati čak i vrlo male količine izljeva (1 ml) (9). Debljinu sinovijalne membrane najlakše je mjeriti ukoliko se čvrstim pritiskom UZV sonde istisne sinovijalna tekućina iz zglobnih recesusa. U slučaju artikulosinovitisa (posebice kod RA) može se vidjeti panus, koji je hipoehogen i ne može se pomaknuti tj. nestati ako ga pritisnemo sondom, za razliku od izljeva, koji je pomičan pod pritiskom (6). Koštane erozije na sonogramu izgledaju poput kratera koji prekidaju glatku konturu površine kosti (10). U razvijenijim stadijima upalnih reumatskih bolesti moguć je prikaz destrukcije zgloba s nejasno prikazanom i izbrzdanom zglobnom površinom, te stanjenjem hrskavice (11).

UZV karakteristike OA kuka su: prisutnost manje količine izljeva, gubitak hrskavice, prisutnost osteofita na zglobnim rubovima i eventualno blaga sinovijalna hipertrofija. Rjeđe je moguće verificirati prisutnost iliopsoasnog ili trohanternog burzitisa u obliku hipoehogenih do anehogenih struktura neposredno uz zglob kuka (12).

Patološke promjene okolnih tetiva i mišića obično se dijagnosticiraju kliničkim pregledom, ali je sonografija vrlo korisna jer omogućuje razlikovanje djelomičnih i potpunih ruptura, što je pak krucijalno za izbor liječenja (konzervativno/operativno). Tendinitis i rupture hamstringsa najčešće nastaju na hvatištu za ishidadičnu kost, gdje je moguće vidjeti i avulziju kosti. Tendinitis je karakteriziran zadebljanim i hipoehogenim hvatištem na grebenu ishidadične kosti i inhomogenošću same tetive (13). Vrlo slično izgleda i tendinitis aduktornih mišića natkoljenice. Parcijalne se rupture na UZV vide kao anehogene ili hipoehogene zone unutar tetive, dok se kod potpunih ruptura vidi prekid kontinuiteta i retrakcija tetive (14) (slika 2).

Ultrasonografija koljena

Zadnjih se godina UZV sve više koristi u dijagnostici velikog broja poremećaja koljena, uključujući lezije hrskavice, tetiva i ligamenata, meniska, sinovijalnog prostora i pripadajućih krvnih žila i mišića (15).

Evaluacija zglobne hrskavice

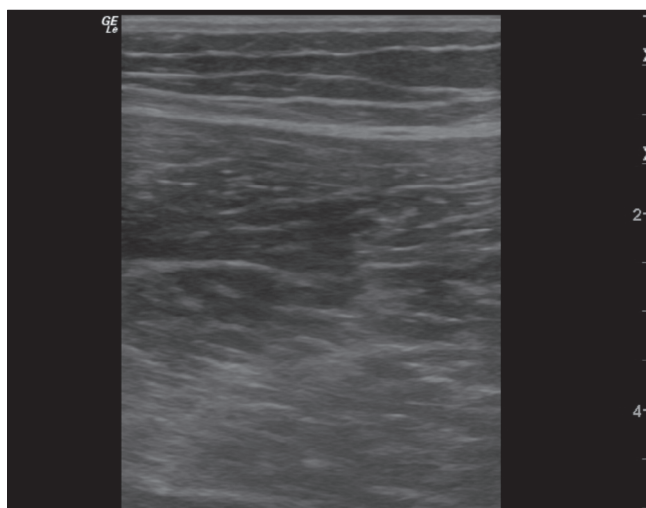
UZV se može koristiti za mjerenje debljine hijalinske hrskavice i procjenu njezina integriteta u području femoralnih kondila i interkondilarne udubine (16,17). Originalnu metodu mjerenja debljine hrskavice u OA kolje-

na, koja je danas široko prihvaćena, opisali su 1984.g. Aisen i sur. (18) (slika 3). Oni su koljeno skenirali u punoj fleksiji s ciljem što potpunijeg prikaza nosivog dijela hrskavice femoralnih kondila. Koštane ploštine femoralnih kondila i tibijalni plato prikazane su kao visokoehogene linije s akustičnom sjenom. U zdravih ljudi hrskavica femoralnih kondila i interkondilarne udubine prikazala se kao jasno ograničena hipoehogena vrpca s oštrim prednjim i stražnjim granicama, s hiperehogenijim prikazom

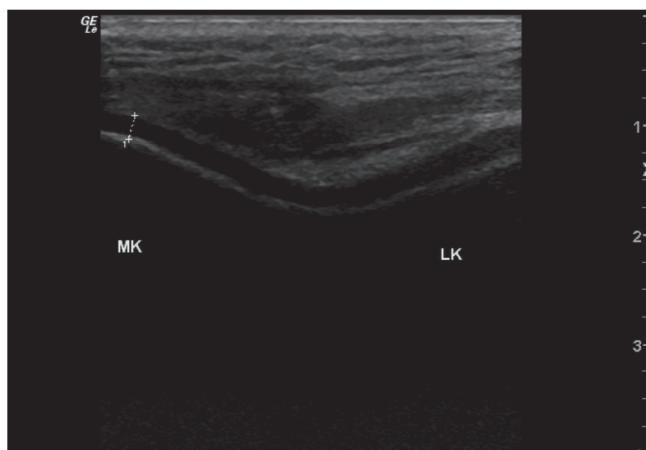
Slika 1. Zglob kuka - normalna zglobna hrskavica (→)
Figure 1. Hip joint - normal articular cartilage (→)



Slika 2. Ruptura aduktora natkoljenice s gubitkom normalne fibrilarne strukture mišića (u sredini slike)
Figure 2. Adductor muscles tear with loss of normal fibrous structure of muscle (in the center of the picture)



Slika 3. Poprečni prednji prikaz koljena s maksimalno flektiranim koljenima
Figure 3. Transversal anterior view of knee joint with flexed knees



MK - medijalni kondil LK - lateralni kondil
označena anehogena zona - normalna zglobna hrskavica koljena

granične plohe hrskavica kost u odnosu na plohu sinovijalni prostor-hrskavica. Normalna debljina hrskavice femoralnih kondila iznosila je prosječno oko 1.8 mm (raspon od 1.2-1.9 mm), s time da je najdeblja bila u području interkondilarne udubine, a najtanja u području medijalnog kondila femura, što je i razumljivo s obzirom na opterećenje u koljenskom zglobu. U bolesnika s OA ultrazvučni skenovi prikazali su smanjenje debljine zglobne hrskavice, smanjenje jasnoće ili potpuni nestanak jasnih granica hrskavice preko većeg dijela zglobne plohe koljena. Najvažniji UZV nalaz bila je "naborana" ili "izbrazdana" hrskavica (engl.rough), kakvu često vidimo u bolesnika s osteoartritisom i za koju se drži da prethodi uobičajenom stanjenju hrskavice u mnogih bolesnika.

U studiji Selbyja i sur. od ukupno 10 bolesnika kod trojice su artroskopijom nađene lezije hrskavice. Kod prvog bolesnika uočen je defekt u stražnjem dijelu zglobne hrskavice i na UZV i na artroskopiji. Kod drugog bolesnika, s prethodnom frakturom platoa tibije, sonografski su registrirani depresija i iregularnost stražnje zglobne plohe tibije. Treći bolesnik s artroskopski evidentnom hondromalacijom imao je uredan UZV nalaz (19).

Hrskavica femoralnih kondila pouzdano može biti prikazana samo u bolesnika koji mogu adekvatno flektirati svoja koljena, što nažalost često nije slučaj u bolesnika s OA. UZV isto tako nije prikladan za pregled bolesnika s patelarnim osteohondritis dissecansom ili hondromalacijom patele (20).

Evaluacija tetiva i ligamenata

U području koljena, tetiva kvadricepsa i patelarni ligament lako su dostupni za ultrazvučnu analizu (21,22), a opisan je i prikaz križnih ligamenata (23).

Tetiva kvadricepsa

Dillehay i sur. opisali su sonografsku evaluaciju tetive kvadricepsa. Tetiva kvadricepsa je površno smještena velika tetiva, dobro definirana s prednje i stražnje strane radi prisutnoga okolnoga mekog i masnog tkiva koje ima drugačije eho karakteristike od same tetive. Moguće je pratiti cijeli tijek tetive od njezina početka u distalnom prednjem dijelu natkoljenice do njezine insercije za patelu. Tetiva se bolje prikazuje u prisutnosti otekline u području suprapatelarnog recesusa koljena, radi istegnute zglobne čahure (24).

Patelarni ligament (tetiva)

Fornage i sur. opisali su ultrazvučne nalaze 32 normalna patelarna ligamenta, te u 33 bolesnika s fokalnim degenerativnim tendinitisom, difuznim distrofičnim promjenama, intraligamentarnim hematomom ili mukoidnom degeneracijom (22). Normalni patelarni ligament je jasno odijeljen od kože i potkožnog tkiva. Insercijska mjesta ligamenta za patelu i tuberozitas tibije lako su prepoznatljiva radi pojačanih koštanih akustičnih sjena na tim mjestima. Promjer hvatišta je nešto veći na proksimalnom dijelu i takav konični izgled teti-

ve vidamo češće u sportaša, dok je izgled poput jednolične vrpce tipičan za ljude koji uglavnom rade sjedeći. Ligament ima homogenu, nisku ili umjerenu ehogenost. Dorzalno od ligamenta prisutno je ehogenično masno tkivo, a iza donjeg dijela ligamenta često je prisutna serozna pretibijalna hipoehogena burza. Prepatelarna vlakna kvadricepsa rijetko se prikazuju (slika 4).

U slučajevima tendinitisa ultrazvučni nalaz pokazuje difuzno povećanu, hipoehogenu tetivu. U degenerativnom tendinitisu mogu se vidjeti male hipoehogene zone koje predstavljaju žarišne zone degeneracije. Djelomične rupture patelarnog ligamenta mogu se vidjeti kao hipoehogene zone ili diskontinuitet normalnog tijeka tetive. Korisna je primjena dinamičke pretrage pri kontrakciji kvadricepsa. Intratendinozni hematomi pojavljuju se kao lokalizirane hipoehogene zone. Područja mukoidne degeneracije mogu se pojaviti kao lagano eholucetne zone s otečenom ehogenom tetivom. Kalcifikacije unutar tetive prikazuju se kao izrazito ehogene zone. Slične nalaze 12 abnormalnih patelarnih ligamenata opisali su Laine i suradnici (23).

Križni ligamenti

Budući da 50-72% svih ozljeda križnih ligamenata nije praćeno kliničkim znakovima nestabilnosti koljena (25), postoji znatan interes u pogledu neinvazivne metode probira za evaluaciju križnih ligamenata u bolesnika s akutnim ozljedama koljena. Križni ligamenti ultrazvučno su vizualizirani u kadaveričnim preparatima (26) i uživo (27). Međutim, nema puno kvalitetnih studija koje bi potvrdile pouzdanost, senzitivnost i specifičnost metode ili uopće sposobnost za evaluaciju križnih ligamenata. Noviji radovi, osobito nekih japanskih autora, ukazuju i na mogućnost ultrasonografske detekcije ruptura prednjeg i stražnjeg križnog ligamenta (28).

Kolateralni ligamenti

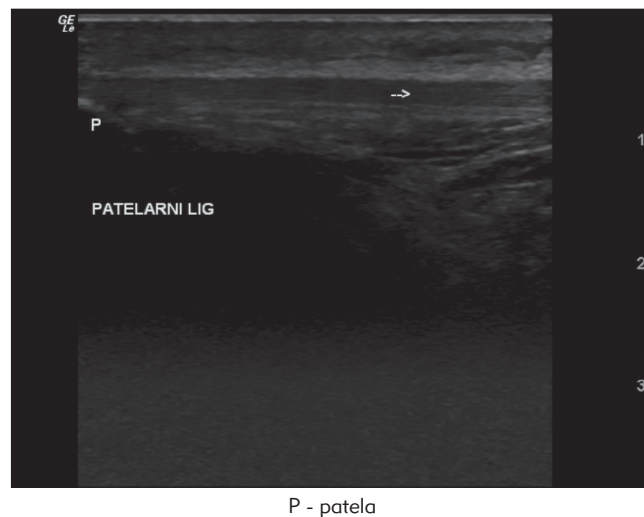
U jednoj ranoj kliničkoj studiji autori su vizualizirali ehogena područja na mjestima kapsularnih i kolateralnih ligamenata u bolesnika s bolnim koljenom. Kasnije su artroskopijom dokazane ruptуре navedenih ligamenata (19). Premda medijalni i lateralni kolateralni ligamenti leže praktički neposredno ispod kože i trebali bi teorijski biti lako prikazani, često to nije moguće zbog tzv. blizog UZV polja, te je korisna uporaba vode-nog jastučića (29).

Evaluacija meniska

Inicijalni izvještaj pokazao je da menisci mogu biti vizualizirani putem B-mode ultrasonografije, premda uz teškoće (30). U kasnijim kliničkim studijama s linearnim sondama od 5.0 MHz i real-time ultrazvukom bilo je moguće ne samo prikazati normalne meniske, već i ruptуре i degeneraciju meniska. Tako su Selby i sur. vizualizirali meniske u svih 10 asimptomatskih dobrovoljaca i 10 simptomatskih bolesnika (19). Normalni menisci prikazali su se kao homogene ehogene tro-

kutaste strukture, s vrškom trokuta usmjerenim prema sredini zgloba (slika 5). Hvatište meniska za njihove kapsularne ligamente također je bilo dobro vidljivo, bez ehogene prijelazne zone među njima. Stražnja polovica medijalnog meniska prikazana je kod svih ispitanih osoba. Međutim, prikaz stražnjeg roga lateralnog meniska bio je moguć u 8 od ukupno 10 osoba. Sredina i prednji rog oba meniska nisu bili konzistentno prikazani. Defekt kroz bazu lateralnog meniska čini tetiva m.popliteusa, koja se prikazuje kao hipoehogena zona u sredini stražnjeg roga lateralnog meniska, a nađena je u 6 od 10 osoba. Od 10 bolesnika tri osobe imale su jednostavnu rupturu stražnjih rogova (2 lateralnog, 1 medijalnog). U prva dva slučaja UZV je pokazao smanjenu ehogenost i pojačanu heterogenost zahvaćenih meniska, a u trećem slučaju prikazana je linearna ruptura meniskusa (slika 6).

Slika 4. Normalni patelarni ligament (→)
Figure 4. Normal patellar tendon (→)



P - patela

Slika 5. Uzdužni stražnji medijalni prikaz koljena s urednim medijalnim meniskom (→)

Figure 5. Longitudinal posterior medial view of knee joint with normal medial menisci (→)



F - femur T - tibia

U jednom in vitro pokusu s 20 kadaveričnih koljena (31) autori su proizveli različite tipove arteficialnih ruptura meniska i pokazali da je moguće sonografski prikazati i manje rupture meniska: okomite koncentrične rupture od najmanje 2 mm, vodoravne rupture od barem 4 mm i okomite radijalne rupture od 5 mm i više. Rupture smještene više tangencijalno u odnosu na ultrazvučni snop producirale su jače odjeka i bile su lakše prikazane.

Evaluacija artropatija

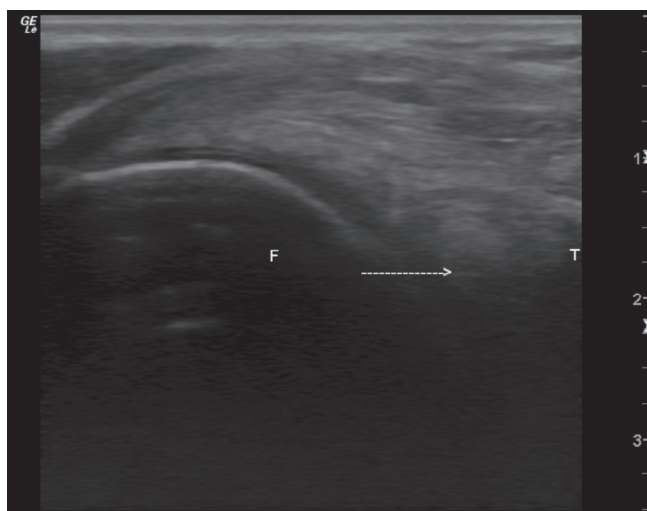
Brojne artropatije mogu biti evaluirane ultrasonografski, te je moguće dokumentirati prisutnost izljeva, sinovijalne hipertrofije, formiranje panusa, poplitealnih cista, intraartikularnih tjelešaca, stanjenje hrskavice i prikaz sinovijalne plike (32).

Izljev

Intraartikularne kolekcije tekućine lako se razaznaju primjenom UZV, u eksperimentalnim uvjetima i kod bole-

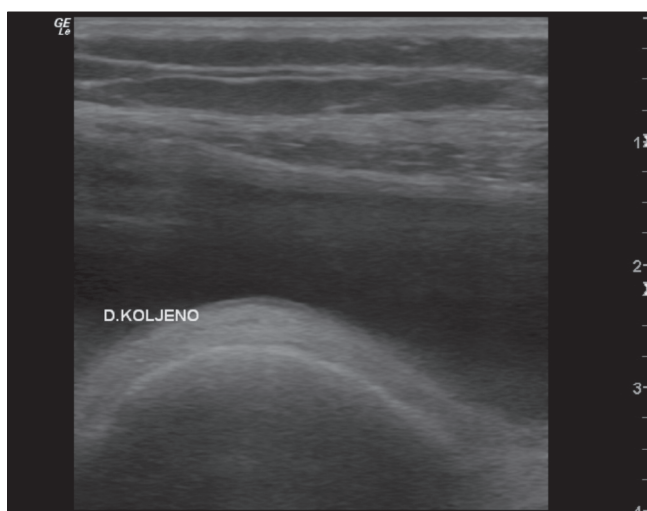
Slika 6. Uzdužni stražnji medijalni prikaz koljena s horizontalno rupturiranim medijalnim meniskom (→)

Figure 6. Longitudinal posterior medial view of knee joint with horizontal medial meniscal tear (→)



F - femur T - tibia

Slika 7. Suprapatelarni izljev u koljenu
Figure 7. Suprapatellar effusion of the knee



snika (33). Lokalizaciju i proširenost periartikularnih kolekcija tekućine također je lako odrediti. Tekućina unutar suprapatelarne burze osobito je lako vidljiva, a pojavljuje kao dobro definirani tekućinom ispunjeni prostor poviše patete, iznad prednjeg distalnog dijela femura i posteriorno u odnosu na m.kvadriiceps (34) (slika 7). Općenito, prisutnost izljeva u koljenu može znatno olakšati vizualizaciju normalnih anatomskih struktura i patoloških stanja (6).

Inflamatorni artritis

Dok konvencionalna radiografija koljena ne može razlučiti sinovijalnu oteklinu od zadebljanja sinovije, UZV omogućava jasnu distinkciju takva dva stanja, što je pokazano u studijama bolesnika s reumatoidnim artritisom (35), ankilozantnim spondilitisom (36), hemofiličnom artropatijom (37) i pigmentnim vilnodularnim sinovitisom (38). Zadebljanje sinovijalne membrane pojavljuje se kao iregularno ehogeno područje koje se projicira u suprapatelarnom recesusu od prednje do stražnje strane, osobito u prisutnosti većega izljeva. Premda se sinovijalno zadebljanje ili izljev mogu razlikovati i kliničkim pregledom, vrlo je teško kvantitativno i točno odrediti njihovu veličinu, a posebice usporediti različita stanja koljena tijekom liječenja. Zbog toga je UZV puno objektivniji način praćenja tijekom bolesti (1,35). Osim toga, UZV pretraživanje sinovijalne hipertrofije biti korisno u preoperativnom planiranju sinovijektomije (33,35).

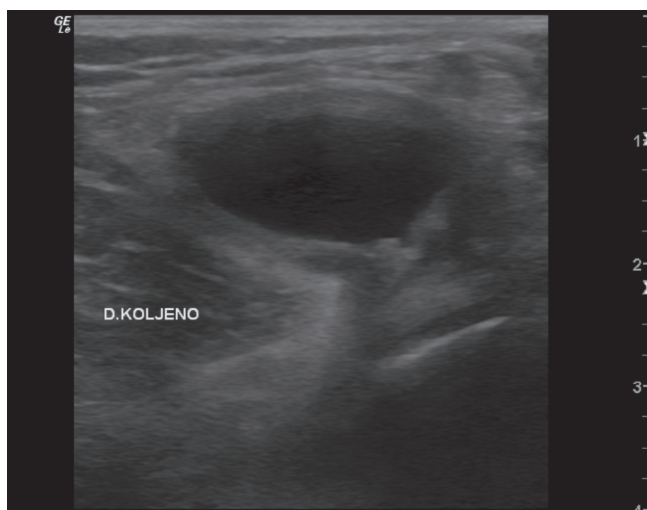
Poplitealne ciste

Poplitealna (Bakerova) cista jest abnormalna distenzija gastroknemijus-semimembranosus burze koju nalazimo u različitim artropatijama, uključujući reumatoidni artritis, giht, Reiterov sindrom, Sjogrenov sindrom, ankilozantni spondilitis, gonokokni artritis, osteoartritis i rupturi medijalnih meniska (39). Bolesnici s poplitealnom cistom mogu biti asimptomatski ili mogu imati bolove uz poremećenu funkciju koljena. Cista može rupturirati prema potkoljenici (40). Klinička prezentacija rupturirane ciste, velike nerupturirane ciste ili duboke venske tromboze može biti potpuno jednaka. UZV može pomoći u postavljanju ispravne dijagnoze i izbjegavanju nepotrebne antikoagulantne terapije (slika 8). Takva cista tipično izgleda kao sonolucetna kolekcija tekućine u poplitealnoj fosi nalik zarezu, smještena između medijalne glave gastroknemijusa i tetive semimembranozusa, povremeno sa širenjem prema potkoljenici ili rjeđe prema natkoljenici (41). Često puta te ciste komuniciraju sa zglobnim prostorom. Drugi mogući uzroci hipolucetnih masa u poplitealnom prostoru uključuju aneurizmu poplitealne arterije ili vrlo homogenu neoplazmu mekih tkiva (42).

Sinovijalna osteohondromatoza

Povremeno je moguće sonografski vidjeti i sinovijalnu osteohondromatozu. Opisan je i prikaz slučaja u kojem su intraartikularna tjelešca prikazana ultrazvučno kao intenzivne ehogene strukture u sinovijalnom prostoru s naglašenim akustičnim sjenama distalno (43).

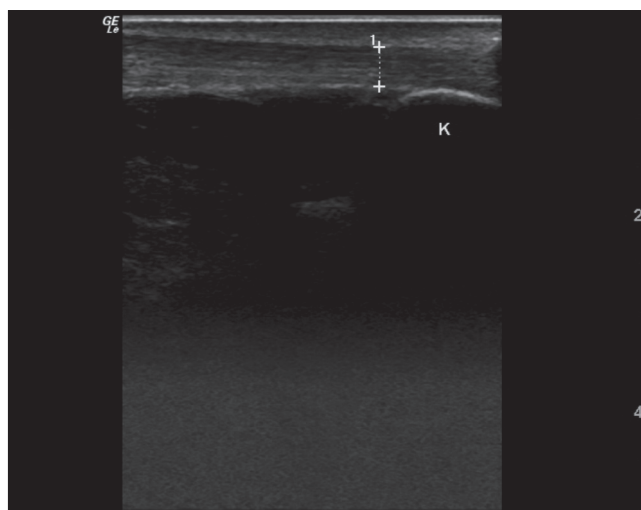
Slika 8. Uzdužni stražnji medijalni prikaz koljena s velikom poplitealnom cistom (anehogenom zonom)
 Figure 8. Longitudinal posterior medial view of knee joint with large popliteal cyst (anechoic zone)



Patelarni plika sindrom

Patelarna plika je embrionalni ostatak sinovijalne membrane koja u fetalnom životu odjeljuje medijalni od lateralnog dijela koljena kao i suprapatelarnu vreću. Kod većine ljudi plike nestaju tijekom fetalnog života, no kod 20% populacije mogu se u koljenu pronaći ostaci ove mem-

Slika 9. Uzdužni prikaz normalne Ahilove tetive (označeno) s hvatištem za kalkaneus (K)
 Figure 9. Longitudinal view of normal Achilles tendon (selected zone) at insertion for calcaneus (K)



brane, koji su većinom asimptomatski. U nekih bolesnika zadebljanje ili impingement (sindrom sraza) plike između patele i medijalnog femoralnog kondila može biti uzrokom boli u koljenu. U studiji Derksa i sur. plika se pojavljuje kao izrazito ehogena zona koja ulazi u patelofemoralni prostor pri fleksiji koljena između 0-30 stupnjeva (44).

Ultrasonografija nožnog zgloba i Ahilove tetive

Suvremena tehnološka dostignuća u području ultrazvučne dijagnostike danas nam omogućavaju i visoko kvalitetne prikaze manjih struktura poput promjena u području gležnja, na hvatištu Ahilove tetive za kalkaneus i pripadajućim mekim tkivima (45). Za UZV pregled gležnja neophodna je sonda visoke frekvencije (najmanje 7,5 MHz).

Najvažnija dostignuća postignuta su u prikazu patologije Ahilove tetive u sklopu upalnih i degenerativnih bolesti. Klinički se takva stanja najčešće manifestiraju kao sindrom bolne pete ili achillodynia i uključuju niz patoloških stanja od poremećaja unutar tetiva (peritendinitis, parcijalne ili totalne rupture Ahilove tetive ili subahilni burzitis), poremećaja tetivnih hvatišta ili koštanih dijelova (kalkanearni trn, kalkanearni apofizitis, prijelom zamora kalkaneusa ili Haglundova egzostoza s burzitisom) ili rijetkih patoloških stanja poput nestabilnosti talokalkanearnog zgloba, tumora, impingement os trigonum i dr.

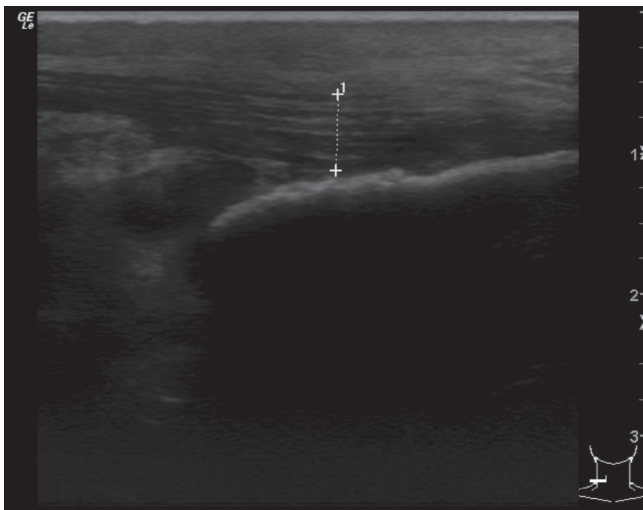
Pri izvođenju pretrage s bolesnikom u ležećem položaju na trbuhu, sa stopalom u neutralnom položaju, zdrava Ahilova tetiva jasno se izdvaja od okolnog tkiva (slika 9). Duga je 5-6 cm s prosječnim antero-posteriornim promjerom od 4-6 mm na uzdužnom prikazu (46). Poprečni presjek tetive je uglavnom ovalan ili ravan u razini hvatišta tetive za kost, a u ostalom dijelu bubrežasto oblikovan snop s konkavitom okrenutim prema

naprijed (47). Zbog površne lokalizacije tetiva je lako dostupna UZV pretraživanju. Pretraga se izvodi najčešće sa stopalom u neutralnom položaju, ali se povremeno koristimo i plantarnom i dorzalnom fleksijom omogućujući na taj način dinamički prikaz tijekom Ahilove tetive. Pri izvođenju pretrage s okomito postavljenom sondom na tetivu, vizualizira se 6-8 paralelnih internih odjeka unutar tetive koji odgovaraju unutarnjem peritendineumu, dok se na granici prema okolnim strukturama vidi uska kontinuirana vrpca koja odgovara vanjskom peritendineumu (48). Na svom hvatištu za kalkaneus Ahilova tetiva se širi prema kalkaneusu kroz nekalcificiranu zonu fibrozne hrskavice. Transverzalni prikaz koristimo samo radi potvrde hipoehogenih struktura u drugom smjeru (21).

Akutne upalne promjene tetive, najčešće uzrokovane sindromima prenaprezanja, a rjeđe u sklopu upalnih reumatskih bolesti, dominantno zahvaćaju tetivnu ovojnicu i često su praćene burzitisom. Ultrazvučno se prikazuju hipoehogeni peritendinozni rubovi, tetiva je obično vretenasto zadebljana i uzdužni unutarnji odjeci ne mogu se više prikazati (49) (slika 10). Burzitis se manifestira kao priležeće anehogeno do hipoehogeno nakupljanje tekućine ispod tetive (50).

Rekurentna akutna upala ili kronična upala tetive u sklopu upalnih reumatskih bolesti dovodi u početku do distenzije kompletne tetive (do maksimalno 2 pro-

Slika 10. Uzdužni prikaz inflamirane i zadebljane Ahilove tetive tendinoza (označeno)
 Figure 10. Longitudinal view of inflamed and thickened Achilles tendon tendinosis (selected zone)



mjera tetive), zadebljanja tetivne ovojnice i do moguće peritendinozne kalcifikacije, te ako stanje perzistira i do degeneracije Ahilove tetive.

Klinički i UZV nalaz ne moraju nužno biti u korelaciji. Tako je u više od 50% klinički asimptomatskih bolesnika s dijagnozom seronegativnog spondiloartritisa ultrazvučno verificiran tendinitis i entezopatija Ahilove tetive (51). Ti podatci ukazuju na veliku važnost ultrazvučnog probira vezano uz rizik rupture udružene s kroničnom rekurentnom tendinopatijom. U studiji usporedbe UZV, MR i konvencionalne radiografije u otkrivanju ahiloburzitisa udruženog s reumatoidnim i psorijatičnim artritismom UZV je bio superioran radiografiji u smislu primarne dijagnoze (52).

Prijelaz od kroničnih znakova upale oko tetive prema tetivnoj degeneraciji je neprimjetan. Prema UZV prikazu Kainberger i sur. razlikuju 4 oblika degeneracije Ahilove tetive: žarišni tendinitis, akutni edematozni peritendinitis, vretenasto zadebljanje i ekstenzivnu strukturnu inhomogenost (53). Opisani su i zadebljanje, ali i

stanjenje tetive s difuznim proširenjem intertendinoznih unutarnjih odjeka i općom hipoehogenom transformacijom tetive (50). UZV pretraga može prikazati mjesta najjačeg oštećenja vlakana tetive, upućujući na povećani rizik rupture, a mogu se otkriti i pridruženi burzitis, entezopatija tetive s malim kalcifikacijama na mjestu insercije, te erozije ili egzostoze u području kalkaneusa (54). Ultrazvučno vođena punkcija subahilne burze omogućuje izbjegavanje potencijalne rupture Ahilove tetive i aspiraciju sadržaja burze za daljnje analize, te primjenu lokalne kortikosteroidne terapije (5).

UZV omogućuje prikaz parcijalne rupture Ahilove tetive kao difuzno zadebljanje tetive s cirkumskriptnim hipoehogenim promjenama unutar same tetive uz održan kontinuitet tetive. Potpuna ruptura Ahilove tetive vrlo se lako dijagnosticira uočavanjem jasnog diskontinuiteta tetive, koji je osobito dobro vidljiv na dinamičkoj pretrazi (21).

Tetive m.peroneusa longusa i brevis analiziraju se s lateralne, a tetive m.tibialisa posteriora, m.flexora digitorum longusa i m.flexora hallucis longusa s medijalne strane gležnja. Tetiva m.tibialisa posteriora je najveća od tri medijalne tetive, uobičajenog promjera od 4-6 mm i s manjom količinom izljeva (do 4 mm) oko tetive (55). Kod tenosinovitisa vidljivo je ehogeno zadebljanje tetivne ovojnice s nepravilnim anehogenim područjem ispod toga sloja, a kod rupture vidi se prekid kontinuiteta tetive (56). UZV je također koristan za evaluaciju dislokacije i subluksacije peronealnih tetiva (57).

Lezije ligamenata, od kojih je najčešće oštećen prednji talofibularni ligament, sonografski se prikazuju kao zadebljanje i hipoehogenost ligamenta u usporedbi s kontralateralnom stranom. Eventualni izljev u nožnom zglobu najbolje se vizualizira s prednje strane zgloba (patološki nalaz > 3 mm) (56).

Rijetka stanja kod kojih UZV može biti od pomoći su: sinovitis nožnog zgloba s formiranjem retrokalkanearnih cista, kalcifikacije retrokalkanearnog masnog tkiva, apofizitis u adolescenata ili tumori (58).

Literatura

1. Finlay K, Friedman L. Ultrasonography of the lower extremity. *Orthop Clin North Am* 2006;37(3):245-75.
2. Lin J, Fessell DP, Jacobson JA, Weadock WJ, Hayes CW. An illustrated tutorial of musculoskeletal sonography: part 3, lower extremity. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(5):1313-21.
3. Valley VT, Stahmer SA. Targeted musculoarticular sonography in the detection of joint effusions. *Acad Emerg Med* 2001;8(4):361-7.
4. Bierma-Zeinstra SMA, Bohnen AM, Verhaar JAN, Prins A, Ginai-Karamat AZ, Lameris JS. Sonography for hip joint effusion in adults with hip pain. *Ann Rheum Dis* 2000;59:178-82.
5. Koski JM. Ultrasound guided injections in rheumatology. *J Rheumatol* 2000;27(9):2131-8.
6. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998;57:268-71.
7. Koski JM. Ultrasonographic evidence of hip synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989;18(3):127-31.
8. Grassi W, Filippucci E, Farina A i sur. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis* 2001;60:98-103.
9. Marchal GJ, Van Holsbeeck MT, Raes M. i sur. Transient synovitis of the hip in children: role of US. *Radiology* 1987;162(3):825-8.

10. Sarazin L, Bonaldi VM, Papadatos D, Chhem RK. Correlative imaging and pattern approach in ultrasonography of bone lesions: a pictorial essay. *Can Assoc Radiol J* 1996;47(6):423-30.
11. Koski JM, Anttila PJ, Isomäki HA. Ultrasonography of the adult hip joint. *Scand J Rheumatol* 1989; 18(2):113-7.
12. Cho KH, Park BH, Yeon KM. Ultrasound of the adult hip. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21(3):214-30.
13. Kujala UM, Orava S, Järvinen M. Hamstring injuries. Current trends in treatment and prevention. *Sports Med* 1997;23(6):397-404.
14. Kälebo P, Karlsson J, Swärd L, Peterson L. Ultrasonography of chronic tendon injuries in the groin. *Am J Sports Med* 1992;20(6):634-9.
15. Brown AK, O'Connor PJ, Roberts TE, Wakefield RJ, Karim Z, Emery P. Recommendations for musculoskeletal ultrasonography by rheumatologists: setting global standards for best practice by expert consensus. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):83-92.
16. Grassi W, Lamanna G, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of normal and osteoarthritis cartilage. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:398-403.
17. Adam C, Eckstein F, Milz S, Putz R. The distribution of cartilage thickness within the joints of the lower limb of elderly individuals. *J Anat* 1998;193(2):203-14.
18. Aisen AM, McCune WJ, MacGuire A. i sur. Sonographic evaluation of the cartilage of the knee. *Radiology* 1984;153:781-4.
19. Selby B, Richardson ML, Montana MA. i sur. High resolution sonography of the menisci of the knee. *Invest Radiol* 1986;21:332-5.
20. Kane D, Balint PV, Sturrock R, Grassi W. Musculoskeletal ultrasound - a state of the art review in rheumatology. Part 1: Current controversies and issues in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):823-8.
21. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000; 43:969-76.
22. Fornage BD, Rifkin MD, Touche DH. i sur. Sonography of the patellar tendon: Preliminary observations. *AJR* 1984;143:179-82.
23. Laine HR, Harjula A, Peltokallio P. Ultrasound in the evaluation of the knee and patellar regions. *J Ultrasound Med* 1987;6:33-6.
24. Dillehay GL, Deschler T, Rogers LF. i sur. The ultrasonographic characterization of tendons. *Invest Radiol* 1984;19:338-41.
25. Wolfe RD. *Knee arthrography: A practical approach*. Philadelphia: WB Saunders. 1984.
26. Rohr E. Experimentelle Untersuchungen zur sonographische Darstellung der Kreuzbänder. *Fortschr Rontgenstr* 1985;143:467-8.
27. Rohr E. Die sonographische Darstellung des hinteren Kreuzbandes. *Rontgenblätter* 1985;38:377-9.
28. Suzuki S, Kasahara K, Futami T. i sur. Ultrasound diagnosis of pathology of the anterior and posterior cruciate ligaments of the knee joint. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991;110:200-3.
29. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T. i sur. The Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641-9.
30. Dragonat P, Claussen C. Sonografische meniskusdarstellungen. *Fortschr Rontgenstr* 1980;133:185-7.
31. Selby B, Richardson ML, Nelson BD. i sur. Value of sonography in the detection of meniscal injuries of the knees: Evaluation in cadavers. *AJR* 1987;149:549-53.
32. Grassi W, Filippucci E, Busilacchi P. Musculoskeletal ultrasound. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(6):813-26.
33. Seltzer SE, Weisman BN, Finberg HJ. i sur. Improved diagnostic imaging in joint diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1982;11:315-30.
34. Cooperberg PL, Tsang I, Truelove L. i sur. Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee. *Radiology* 1978;126:759-63.
35. Hammer M, Mielke H, Wagener P. i sur. Sonography and NMR imaging in rheumatoid gonarthrit. *Scand J Rheumatol* 1986;15:157-64.
36. Wang SC, Chhem RK, Cardinal E, Cho KH. Joint sonography. *Radiol Clin North Am* 1999;37(4):653-68.
37. Wyld PJ, Dawson KP, Chisholm RJ. Ultrasound in the assessment of synovial thickening in the hemophilic knee. *Aust NZ J Med* 1984;14:678-80.
38. Gagnerie F, Taillan B, Bruneton JN. i sur. Three cases of pigmented villonodular synovitis of the knee. Ultrasound and computed tomographic findings. *Fortschr Rontgenstr* 1986;145:227-8.
39. Janzen DL, Peterfy CG, Forbes JR. i sur. Cystic lesions around the knee joint: MR imaging findings. *Am J Radiol* 1994;163:155-61.
40. Kainberger F, Helbich T, Youssefzadeh S. i sur. Sonographische Diagnostik der Fossa poplitea. *Radiologie* 1995;35:125-33.
41. Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP. Imaging of soft tissue tumors. *Radiol Clin North Am* 1993;31: 359-71.
42. Lee KR, Cox GG, Neff JR. i sur. Cystic masses of the knee: arthrographic and CT evaluation. *Am J Radiol* 1987;148:329-34.
43. Moss GD, Dishuk W. Ultrasound diagnosis of osteochondromatosis of the popliteal fossa. *J Clin Ultrasound* 1984;12:232-3.

44. Derks WH, de Hooge P, van Linge B. Ultrasonographic detection of the patellar plica in the knee. *J Clin Ultrasound* 1986;14:355-60.
45. Leeb BF, Stenzel I, Czembirek H, Smollen JS. Radiologic vignette: Diagnostic use of office-based ultrasound. *Arthritis Rheum* 1995;38:859-61.
46. Harcke HT, Grisson LE, Finkelstein MS. Evaluation of the musculoskeletal system with sonography. *Am J Radiol* 1988;150:1253-61.
47. Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of the foot and ankle. *Magn Res Quart* 1993;9:214-34.
48. Kainberger F, Engel A, Barton P, Huebsch P, Neuhold A, Salomonowitz E. Injury of the Achilles tendon: Diagnosis with sonography. *Am J Radiol* 1990;155:1031-6.
49. Zanetti M, Hodler J. Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) der Tendinopathien. *Orthopadie* 1995;24:200-8.
50. Fessel DP, van Holsbeeck MT. Foot and ankle sonography. *Radiol Clin North Am* 1999;37(4):831-58.
51. Lehtinen A, Taavitsanen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:143-8.
52. Mesaric P, Leeb B, Stenzel I, Stiskal M, Czembirek H, Smolen J. Achillobursitisdefekt (ABD) bei Patienten mit chronischer Polyarthritits (CP) und Psoriasisarthritis (PSA). *Z Rheumatol* 1994;53 (Suppl.1):P 55 (Abstract).
53. Kainberger F, Engel A, Trattng S, Polzleitner D, Kutschera HP, Seidl G. Sonographische Strukturanalyse der Achillessehne und biomechanische Implikationen. *Ultraschall in Med* 1992;13:28-30.
54. Balint PV, Kane D, Wilson H. i sur. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905-10.
55. Bianchi S, Martinoli C, Gaignot C, De Gaudard R, Meyer JM. Ultrasound of the ankle: anatomy of the tendons, bursae, and ligaments. *Semin Musculoskelet Radiol* 2005;9(3):243-59.
56. Morvan G, Busson J, Wybier M, Mathieu O. Ultrasound of the ankle. *Eur J Ultrasound* 2001;14(1):73-82.
57. Neustadter J, Raikin SM, Nazarian LN. Dynamic sonographic evaluation of peroneal tendon subluxation. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(4):985-8.
58. Girish G, Finlay K, Landry D. i sur. Musculoskeletal disorders of the lower limb - ultrasound and magnetic resonance imaging correlation. *Can Assoc Radiol J* 2007;58(3):152-66.

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

SISTEMSKA SKLEROZA - UVODNO PREDAVANJE SYSTEMIC SCLEROSIS - INTRODUCTORY LECTURE

Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Mislav Radić

Sažetak

Sistemska skleroza (SSc) je patogenetski složena bolest. Drži se da su u zbijanje uključeni endotel, epitel, fibroblasti i imunološki medijatori, rezultat je poremećeno vaskularno remodeliranje i u konačnici vaskulopatija. Endotelna stanična ozljeda je rani i vjerojatno početni događaj, iako etiološka zbijanja nisu posve jasna. Vaskularno oštećenje i tkivna fibroza

su prošireni u SSc i glavna su podloga kliničkih manifestacija, te posljedičnog morbiditeta i mortaliteta. Današnja terapija SSc je u naravi imunomodulatorna. Učinkovita terapija podrazumijeva direktno uplitanje u fibrozirajuće procese, što zahtijeva točnu spoznaju o ulozi pojedinih stanica i njihovih produkata u nastanku fibroze.

Ključne riječi

vaskularna oštećenja, vaskulopatija, fibroblasti, fibroza, sistemska skleroza

Summary

The pathogenesis of systemic sclerosis (SSc) is complex and appears to involve endothelium, epithelium, fibroblasts and immunological mediators, resulting in dysregulated vascular remodelling and ultimately vasculopathy. Endothelial cell injury is an early and probably initiating event, but the precise aethyology remains unclear. Vascular damage and tissue fibrosis are wide-

spread in SSc and largely account for the protean clinical manifestations and substantial morbidity and mortality. Current therapies are primarily immunomodulatory in nature. Effective therapy will require directly targeting the fibrotic process and will necessitate an improved understanding of the roles of individual cell types and their products in the development of fibrosis.

Keywords

vascular damage, vasculopathy, fibroblasts, fibrosis, systemic sclerosis

Sistemska skleroza (SSc) je bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije s visokom stupnjem varijacija u multisustavnim kliničkim manifestacijama, te posljedično različitog i nepredvidljivog tijeka i ishoda bolesti. Osnovne značajke SSc su autoimunost i upala odražene kroz proširenu vaskulopatiju različitih krvnih žila; obilježenu progresivnom intersticijskom i perivaskularnom fibrozom (1).

Konstelacija naizgled različitih ali ipak povezanih obilježja diferencira SSc od drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva kao i od organ specifičnih fibroznih poremećaja. Bolesnici s SSc najčešće se klasificiraju u dvije grupe na osnovu oblika kožne zahvaćenosti. Difuzni kožni oblik povezan je s brzo progresivnom fibro-

zom kože, pluća i drugih unutarnjih organa. U ograničenom kožnom obliku SSc, dominiraju vaskularne manifestacije; fibroza kože i organa je u načelu ograničena i slabo progresivna. Iako klinički ishod ovisi o pravovremenom i prikladnom liječenju komplikacija SSc, ova se bolest još uvijek smatra neizlječivom. Među sistemskim bolestima vezivnog tkiva difuzni oblik SSc obilježen je izrazito visokim stupnjem smrtnosti, s preživljenjem unutar 10 godina od 55% (2).

Cilj brojnih istraživanja su etiopatogenetski čimbenici SSc. Poznato je da se češće javlja u žena; premda bolest nije nasljedna na klasičan Mendelov način; postoje čvrsti podaci o kontribuciji genetskih čimbenika u razvoju bolesti i kliničkim manifestacijama. Učestalija je unutar

doc.dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna

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

obitelji, te u monozigotnih i dizigotnih blizanaca. S druge strane evidentno je da ostali čimbenici poput infekcija, okoliša, lijekova i kemijskih supstanci imaju ključnu, i svakako značajniju ulogu od genetskog utjecaja (3)

Pretpostavlja se da različite infekcije, te kemijski čimbenici mogu potaknuti bolest. Među virusima se naročito citomegalovirus (CMV) razmatra kao mogući inicijator. Valja ne zanemariti i primjenu određenih lijekova poput bleomicina, transplantaciju tkiva i organa, te izloženost organskim otapalima, vinil kloridu i siliciju (4).

Pojedini istraživači objašnjavaju produkciju specifičnih autoprotutijela u SSc kao rezultat odgovora na antigene u sklopu *molekularne mimikrije*. Koncept *molekularne mimikrije* podrazumijeva da antitijela usmjerena na vlastite antigene nastaju na osnovu spoznaje da epitopi vlastitih antigena nalikuju strukturom virusnim ili bakterijskim proteinima (5). U imunopatogenezi sistemske skleroze najčešće se spominju herpes virusi, retrovirusi i sve više infekcije humanim CMV. Protutijela na CMV se često nalaze u bolesnika s SSc (6). Pojedina protutijela mogu potaknuti endotelnu staničnu apoptozu, te aktivaciju fibroblasta u staničnim kulturama što sugerira njihovu direktnu patogenu ulogu u oštećenju tkiva. Štoviše infekcija s humanim CMV je povezana s povećanim stvaranjem staničnog čimbenika rasta koji usmjerava aktivaciju fibroblasta ka patološkoj fibrozi (5).

Mikrokimerizam je provokativna teorija o uzroku SSc; smatra se da tijekom trudnoće alogenične fetusne ili majčine stanice prelaze placentu u dvostrukom smjeru te opstaju u cirkulaciji majke ili fetusa, naravno u sklopu HLA kompatibilnosti majke i fetusa. Ove transplantirane stanice aktiviraju se sekundarnim događajem, te preslikavaju *graft-versus-host* reakciju. Postoje značajne kliničke, serološke i histopatološke sličnosti između SSc i *graft-versus-host* reakcije naročito u odnosu na zahvaćenost jednjaka, pluća i kože. Prilog ovoj hipotezi je karakteristična limfocitna infiltracija, fibrozom zahvaćenih organa, te pojavnost autoprotutijela, kao i značajno veća prisutnost mikrokimeričnih stanica u SSc bolesnika naspram zdravih osoba. Također uporabom stimulansa za antigen specifične T limfocite dolazi do snažne amplifikacije mikrokimeričnih stanica u bolesnika s SSc u odnosu na kontrole (7,8).

Više od 90% bolesnika sa SSc ima antinuklearna protutijela u serumu. Pojedina autoprotutijela su visoko specifična za SSc dok su druga povezana s različitim kliničkim manifestacijama.

Anti-Scl-70 protutijela pokazuju reakciju s DNA topoizomerazom i ona su skoro ekskluzivno prisutna u serumu bolesnika sa SSc; iako je samo u 30-40% SSc bolesnika potvrđena prisutnost ovih protutijela. Protutijela na centromeru (ACA) prisutna su u 80-90% bolesnika s ograničenim oblikom, dok se oko 10% ACA nalazi u bolesnika s difuznim oblikom. Iznimno rijetko se anti-

Scl 70 i ACA javljaju usporedno tijekom SSc.

Ostala protutijela se rjeđe javljaju, poput anti RNA polimeraza I i III, koja su češća u bolesnika s brzo progresivnom bolesti i serioznom zahvaćenošću unutrašnjih organa. Antifibrilinska protutijela se također često nalaze u SSc, dok se anti-PM-Scl nalaze u bolesnika koji razvijaju upalnu miopatiju (9).

Iako su autoprotutijela česta u SSc nisu direktno povezana s manifestacijama bolesti, drži se da je njihova pojavnost od velikog značaja za potvrdu dijagnoze i procjenu ozbiljnosti odnosno progresije bolesti.

Ranije se smatralo da dugotrajna upala, obilježena limfocitnom infiltracijom ima značajnu ulogu u početku SSc; danas se pak limfocitna infiltracija drži pokazateljem progresije kožne skleroze. Imuni odgovor na antigen ili antigene pokreće proširenu aktivnost upalnih stanica u zahvaćenim tkivima, te dolazi do otpuštanja citokina. Određene populacije T limfocita migriraju iz periferne krvi u kožu ili druge organe, aktiviraju se citokini, TGF; potiče se i perpetuirana fibrotični proces te endotelni i vaskularni poremećaj. Dokazano je da klonovi T limfocita izolirani iz limfocitnih infiltrata zahvaćene kože SSc bolesnika proizvode citokine koji stimuliraju fibroblaste na produkciju kolagena (10)..

Mehanizam odgovoran za migraciju različitih populacija T limfocita iz periferne krvi u kožu i ostala zahvaćena tkiva u SSc nije u cijelosti jasan. Izgleda da je retencija i akumulacija u pojedinim tkivima rezultat specifične interakcije između određenih T staničnih populacija i proteinske membrane fibroblasta ili ekstracelularnog matriksa; posrednici su integrini i adhezijske molekule. (11).

Vaskularna ozljeda je histopatološki uočljiva prije fibroze, te su kliničke manifestacije kao što je Raynaudov fenomen (povremeni i reverzibilni, hladnoćom inducirani vazospazam prstiju stopala i ručja) preteča ostalih kliničkih manifestacija. Dodatne manifestacije SSc-u pridružene vaskulopatije uključuju kožne teleangiektazije, oštećenja kapilara noktiju, plućnu arterijsku hipertenziju, gastričnu antralnu vaskularnu ektaziju, sklerodermijsku bubrežnu krizu s malignom hipertenzijom. U kasnom stadiju SSc javlja se izrazit nedostatak malih krvnih žila u oštećenoj koži i drugim organima. Endotelna stanična ozljeda može biti potaknuta enzimima, endotel specifičnim autoprotutijelima, vaskulotropnim virusima, inflamatornim citokinima, ili reaktivnim oksidnim radikalima koji se generiraju za vrijeme ishemije/reperfuzije (12).

Ozljeda uzrokuje endotelnu staničnu aktivaciju i disfunkciju, poremećenu kapilarnu propusnost, povećanu ekspresiju VCAM 1 i endotelnih adhezijskih molekula 1, poremećenu sekreciju vazoaktivnih medijatora i aktivaciju trombocita i fibrinolitičkih putova (13).

Aktivirane endotelne stanice otpuštaju endotelin 1, potentni vazokonstriktor koji također potiče adhezi-

ju leukocita u endotel, jednako kao i proliferaciju glatkih mišića te aktivaciju fibroblasta. Dokazane su povišene razine endotelina 1 (ET) u krvi i sadržaju bronhoalveolne lavaže u SSc bolesnika (14). Mikrovaskularna ozljeda i oštećenje vode ka remodeliranju krvne žile, s hipertrofijom intime i medijalnih slojeva, te fibrozom adventicije; što rezultira progresivnim suženjem lumena i obliteracijom u kombinaciji s endotelnom staničnom apoptozom proces kulminira kroz izrazito nestajanje krvnih žila što je vidljivo na angiogramu SSc bolesnika u kasnom stadiju bolesti (15).

Gubitak mikrožilja povezan je s tkivnom hipoksijom što normalno inducira snažnu ekspresiju VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) i receptora. Novije studije drže da je oštećenje vaskulogeneze posljedica redukcije bazalne membrane usmjerenim CD34 cirkulirajućim endotelnim progenitorskim stanicama kao i u njihovoj oštećenoj diferencijaciji u zrele endotelne stanice (16).

Danas rabimo lijekove poput ciklofosfamida, azatioprima, mikofenolat mofetila i metotrexata u cilju terapeutske imunomodulacije.

Nažalost ovi lijekovi pokazuju mali ili nikakav učinak na fibrozne poremećaje ili pak na usporenje progresije bolesti. Učinkovita terapija bila bi ona koja se ciljano upliće u fibrozirajući proces, da bismo joj bili bliže, važno je spoznati ulogu pojedinih stanica i njihovih produkata u razvoju patološke fibroze (17).

Literatura

1. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005;26:587-595.
2. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J. i sur. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.
3. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:1956-1963.
4. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:520-526.
5. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004 6;140:37-50.
6. Jimenez SA, Diaz A, Khalili K. Retroviruses and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Int Rev Immunol* 1995;12:159-75.
7. Artlett CM. Microchimerism and scleroderma: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:154-9.
8. Ohtsuka T, Miyamoto Y, Yamakage A, Yamazaki S. Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res* 2001;293:387-91.
9. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003;5:80-93.
10. Shimizu Y, Van Seventer GA, Horgan KJ, Shaw S. Regulated expression and binding of three VLA (beta 1) integrin receptors on T cells. *Nature* 1990;345:250-3.
11. Postlethwaite AE. Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. *Int Rev Immunol* 1995;12:247-58.
12. Drenk F, Deicher HR. Pathophysiological effects of endothelial cytotoxic activity derived from sera of patients with progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988;15:468-74.
13. Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:527-33.
14. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:439-45.
15. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG. i sur. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endo-

helial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:285-95.

16. Distler O, Distler JH, Scheid A. i sur. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2004;95:109-16.

17. Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, Herrick AL. The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis. *Hum Pathol* 2006;37:190-7.

18. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-67.

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

INCIDENCIJA, PREVALENCIJA I KLINIČKA OBILJEŽJA SISTEMSKJE SKLEROZE U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJU

INCIDENCE, PREVALENCE AND DISEASE CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC SCLEROSIS IN SPLIT-DALMATIA COUNTY

Duřanka Martinović Kaliterna ♦ Mislav Radić ♦ Ana Pavić

Sažetak

Sistemska skleroza (SSc) je multisistemska bolest nepoznatog uzroka karakterizirana fibrozom kože, krvnih žila i unutarnjih organa, uključujući gastrointestinalni trakt, pluća, srce i bubrege. Patogeneza SSc uključuje imunološke mehanizme, oštećenja krvožilja i aktivaciju fibroblasta s posljedičnim odlaganjem kolagena. Cilj ove studije bio je procijeniti incidenciju, prevalenciju i kliničke karakteristike sistemske skleroze (SSc) u Splitsko-dalmatinskoj županiji koja ima 463.676 stanovnika (uglavnom bijelci). Retrospektivnom studijom analizirana je bolnička dokumentacija u razdoblju od 2007. do 2009. godine te je učinjen popis SSc bolesnika. Konačna dijagnoza bolesti je potvrđena u skladu s kriterijima Ame-

ričkog reumatološkog društva (engl. American College of Rheumatology). U svrhu procjene incidencije i prevalencije korištena je 95% granica pouzdanosti (CI, engl. Confidence interval) zasnovana na binomnoj raspodjeli. Na temelju 51 SSc bolesnika procijenjena je prevalencija 15,6/100.000 (95% granica pouzdanosti [CI] 11,8-19,4) uz godišnju incidenciju od 3,2/100.000 novoootkrivenih bolesnika. Omjer žena i muřkaraca bio je 5,2:1. Medijan dobi bio je 55,1 godina života. Ovom studijom utvrđena je pojavnost i klinička obilježja SSc u Hrvatskoj. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdile moguće različitosti SSc u pojedinim dijelovima Hrvatske s obzirom na zemljopisne i okolišne čimbenike.

Ključne riječi

sistemska skleroza, incidencija, prevalencija, klinička obilježja, Splitsko-dalmatinska županija

Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a clinically heterogeneous generalized disorder which affects the connective tissue of the skin and internal organs such as gastrointestinal tract, lungs, heart and kidneys. It is characterized by alterations of the microvasculature, disturbances of the immune system and by massive deposition of collagen.

Our aim was to estimate the incidence, prevalence and disease characteristics of SSc in Split-Dalmatia County which has a population of 463,676 Caucasian people. A census of SSc cases for the period 2007-2009 was conducted using hospital records for case identification. Diagnoses were verified by medical record review. All patients were evaluated by the validated American College of Rheumatology criteria for

SSc. The exact 95% confidence interval (CI) based on binomial distribution was created for the incidence and prevalence estimates.

Results. Based on 51 verified cases of SSc, prevalence was initially estimated to be 15.6 cases per 100,000 adults (95% CI 11.8-19.4), with an annual incidence of 3.2 new cases per 100,000 adults per year (95% CI 0.5-4.1). The ratio of women to men was 5.2:1. The median age of patients was 55.1 yr. This study establishes baseline estimates of SSc occurrence and characteristics in a large Croatian cohort consisting of Caucasian people. These data should facilitate research regarding the role of geographic and environmental factors for this disease in comparison populations.

Keywords

systemic sclerosis, incidence, prevalence, disease characteristics, Split-Dalmatia County

doc.dr.sc. Duřanka Martinović Kaliterna

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

Difuzna sistemska skleroza (SSc) kronična je sustavna bolest obilježena krvožilnim i fibroznim promjenama kože i unutarnjih organa. Sklerodermija je kožno očitovanje sustavne bolesti. Krvožilne promjene označene su proliferacijom intime i otokom medije, aktivacijom trombocita i fibrinskim depozitima ishoda čega je obliteracija lumena krvnih žila s posljedičnom ishemijom (1). Prvi klinički simptom je zadebljanje proksimalnih i metakarpofalangealnih zglobova, uz gotovo uvijek prisutan Raynaudov fenomen.

Bolest je relativno rijetka. Smatra se da u prosjeku boluje 8 ljudi na milijun stanovnika (2). Žene su zahvaćene približno tri puta češće od muškaraca, a u reproduktivnoj fazi čak i nekoliko puta više (2). Najčešće se pojavljuje u dobi od 30-te do 50-te godine života, a u djetinjstvu se pojavljuje tek iznimno. Na 100.000 osoba ima 10-20 bolesnika sa SSc (prevalencija), a novi slučajevi bolesti javljaju se u 1-2 sobe na 100.000 godišnje (incidencija) (2). Unatoč činjenici da je zabilježeno nekoliko porodica s više članova oboljelih od SSc te da istodobna prisutnost drugih bolesti vezivnog tkiva i autoprotilutijela u rođaka bolesnika oboljelih od SSc navode na nasljednu predispoziciju, uloga herediteta u nastanku SSc još nije razjašnjena (3). Neka istraživanja pokazala su povezanost SSc s HLA-DR1, HLA-DR3 i HLA-DR5 (4).

Etiologija bolesti je nepoznata. Kao mogući etiološki čimbenici najčešće se navode vaskularni i imunološki poremećaji koji dovode do prekomjerne sinteze kolagena. Dakle, temeljna patogenetska promjena u SSc

Kliničke manifestacije SSc

SSc ima visok stupanj smrtnosti naročito u bolesnika s ranom difuznom bolešću i lošim prognostičkim znacima kao što je opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost unutarnjih organa (8). Ozbiljnost promjena na unutarnjim organima usko je povezana sa stupnjem preživljavanja. Zahvaćenost pluća, bubrega i srca predstavlja visok rizik mortaliteta osobito ako se javlja unutar prve godine bolesti (9). Klinička slika SSc može se podijeliti na kožne i krvožilne promjene, te na promjene na unutarnjim organima.

Visok stupanj smrtnosti nalazi se u bolesnika s ranim razvojem difuzne bolesti i pridruženim nepovoljnim prognostičkim znacima kao što su primjerice opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost više organskih sustava. Težina promjena na unutarnjim organima usko je povezana sa stupnjem preživljavanja (10). Zahvaćenost pluća, bubrega ili srca predstavlja visok rizik smrtnosti, osobito ako se javlja tijekom prve godine bolesti.

Raynaudov fenomen predstavlja spazam arteriola s intermitentnom bljedilom i lividnošću prstiju ručja (11). Početno obilježje SSc je nepovratni Raynau-

jest prekomjerno i za organizam štetno stvaranje novih vezivnih vlakana - fibrogenaza, a aktivacija fibroblasta je - bez obzira na početni događaj - konačni zajednički put u patogenezi SSc. Iako je istraživanjima in vitro pokazano da abnormalno stimulirani fibroblasti u SSc izlučuju veće količine kolagena, uzrok navedenog poremećaja još je uvijek nerazjašnjen (5). Zbog aktivacije mehanizma zgrušavanja krvi u zahvaćene krvne žile odlaže se fibrin (6). Moguća, no nepotpuna, patogenetska tumačenja pružaju imunološka i vaskularna teorija (7).

SSc je najslabije istražena sustavna autoimuna bolest. Pojedini autori dvoje da li se zaista radi o pravoj autoimunoj bolesti radi oskudnosti seroloških pokazatelja u prvom redu specifičnih autoprotilutijela (8). Iako se sistemska skleroza ubraja u rijetke bolesti prema evidenciji u EUSTAR-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji je učestalija nego u ostalim dijelovima Hrvatske (9). Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra u Splitu je jedini tercijarni centar u ranije navedenoj županiji.

Elektroničkim pretraživanjem literature pomoću Internet pretraživanja (Yahoo) uz obradu dostupnih baza podataka (Pub Med) ne nalazimo izvješća o kliničkim manifestacijama SSc u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Splitsko-dalmatinska županija je administrativno-teritorijalna jedinica u srednjoj Dalmaciji sa sjedištem u Splitu. Prostorno je najveća hrvatska županija, ukupne površine 14.045 km² od čega 4.572 km² otpada na kopno. Godine 2001. je imala 463.676 stanovnika (uglavnom bijelci).

dov fenomen koji vodi k potpunoj obliteraciji malih krvnih žila s posljedičnim mikrogangrenama i u konačnici akrolizi. Promjene na licu održavaju se gubitkom mimike (lice poput maske) i izraženom mikrostomijom (12).

Kontraktura zglobova nastaju uslijed gubitka elastičnosti mekih tkiva, izražene su na šakama a prezentiraju se gubitkom funkcije i nastankom kalusa (13). Protilutijela na topoizomerazu I su mogući serološki čimbenik progresije kontraktura zglobova ručja u bolesnika sa SSc (14). Valja spomenuti i karakteristične nakupine kalcifikata u koži koje su nešto češće kod pridruženog polimiozitisa (8).

Unutrašnji organi zahvaćeni su u 80-90% bolesnika sa SSc, a u gotovo polovici bolesnika zahvaćen je gastrointestinalni trakt (15). Klinički simptomi su disfagija i ezofagealni refluks te izmjena proljeva i opstipacije (15). Najčešća promjena je progresivna atrofija stijenke jednjaka (zahvaćena je submukoza i muskularni sloj) s posljedičnim ulceracijama sluznice (16). Promjene slične opisanim se javljaju i u želucu, tankom i

debelom crijevu (17). Krvne žile zahvaćenih područja pokazuju zadebljanje stijenke, suženje lumena i perivaskularnu infiltraciju limfocitima. Za razliku od teškoća gutanja koje su većinom posljedica dilatacija i stenozacija jednjaka, malapsorpcija je odraz fibroze submukozne i atrofije mišićnog dijela stijenke tankog crijeva. Posljedica opisanih promjena stijenke crijeva su i pseudo-divertikli, ruptura kojih može dovesti do akutnog kirurškog zbilvanja (15).

Promjene na plućima mogu biti različitog stupnja. Početne promjene mogu se utvrditi plućnim funkcionalnim testovima ili kompjuteriziranom tomografijom visoke razlučivosti. Obilježje SSc je bibazilarna fibroza (saće, mliječno staklo) (18). Razvoj plućne hipertenzije predstavlja težu komplikaciju bolesti (19), koju prati histološki nalaz fibroze intime s hiperplazijom glatkih mišića, ali bez naznaka vaskulitisa. Mjerenje difuzijskog kapaciteta ugljičnog monoksida (DLCO, engl. Diffusing

Capacity of the Lung for Carbon Monoxide) važno je za kliničku procjenu plućnih zbilvanja (20).

Mišićne promjene obilježene su slabošću proksimalnih mišića. Simptomi miopatije se javljaju u 80% bolesnika, često s pridruženim sekundarnim polimiozitisom (21).

Fibroza bubrežnih arterija i aktivacija sustava renin-angiotenzin uzrokuje nagli porast arterijskog tlaka i razvoj sklerodermijske renalne krize (22). Simptomi uključuju glavobolju, umor, neurološke ispade i simptome akutnog bubrežnog zatajenja. Kronično, terminalno, zatajenje bubrega je iznimno rijetko (23).

Promjene na plućnim arterijama odražavaju se i na srcu razvojem tzv. plućnog srca. Promjene miokarda karakterizira sporadična fibroza posljedica koje su maligne aritmije. Znatno rjeđe se nalazi kongestivno zatajenje srca, endokarditis (infektivni i neinfektivni) i kalcificirajući perikarditis (24).

Ispitanici i metode

Retrospektivnom studijom analizirana je bolnička dokumentacija u razdoblju od 2007. do 2009. godine te je učinjen popis SSc bolesnika s aktivnom bolešću koji su se liječili u našoj bolnici. Bolesnici su bili u životnoj dobi od 25 do 60 godina s aktivnom fazom bolesti u trajanju od 18 do 60 mjeseci prema EUSTAR-ovim (engl. European Scleroderma Trial and Reserch) kriterijima (25). Zahvaćenost kardiopulmonarnog sustava nosi 2 boda, kože 2 boda, sedimentacija eritrocita >30 1,5 bod, modificirani Rodnanov kožni test >20 1 bod, snižena vrijednost komponenti komplementa 1 bod, nekroze na okrajcima prstiju ručja 0,5 bod i difuzijski kapacitet za ugljični monoksid manji od 80%;

DLCO < 80% (engl. Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide) 1 bod. Dijagnoza SSc se postavlja prema revidiranim kriterijima Američkog reumatološkog društva (26).

Za statističku obradu rezultata korišteni su χ^2 test i neparametrijski Spearmanov koeficijent korelacije za izračunavanje povezanosti između analiziranih varijabli. U svrhu procjene incidencije i prevalencije korištena je 95% granica pouzdanosti (CI, engl. Confidence interval) zasnovana na binomnoj raspodjeli. Razina statističke značajnosti postavljena je na 95% ($p < 0,05$). U statističkoj analizi korišteni su programski paketi SPSS 13.0 for Windows i Statistica 6.0.

Rezultati

Analizom dostupne medicinske dokumentacije u razdoblju od 2007. do 2009. godine u 59 bolesnika potvrđena je dijagnoza SSc prema revidiranim kriterijima Američkog reumatološkog društva. 51 bolesnik imao je prijavljeno mjesto boravišta u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Opće karakteristike bolesnika sa SSc te njihov pro-

fil protutijela prikazane su u tablici 1. Na temelju 51 SSc bolesnika procijenjena je prevalencija 15,6/100.000 (95% granica pouzdanosti [CI] 11,8-19,4) uz godišnju incidenciju od 3,2/100.000 novootkrivenih bolesnika. Omjer žena i muškaraca bio je 5,2:1. Klinička obilježja SSc bolesnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji prikazana su u tablici 2.

Tablica 1. Opće karakteristike bolesnika sa SSc; profil protutijela
Table 1. Main characteristics of the patients with SSc; antibodies profile

Karakteristika	Vrijednost
Spol	Ž:47; M:4
Medijan dobi (raspon), godine	58 (43-72)
Enička pripadnost	bijela rasa 51 (100%)
Medijan trajanja bolesti (raspon), godine	8 (0-22)
Protutijela	
ANA - antinukleolarna autoprotutijela	51 (100%)
ACA - anticentromera autoprotutijela	21 (38%)
Anti-Scl 70 - autoprotutijela na topoizomerazu I	29 (57%)

Tablica 2. Klinička obilježja SSc bolesnika (n=51) u Dalmaciji
Table 2. Disease characteristics of SSc patients (n=51) in Dalmatia

Kliničko obilježje	Broj bolesnika
Promjene na krvnim žilama Raynaudov fenomen, ulceracije prstiju	50 (98,30%)
Zglobna zahvaćenost sinovitis, kontraktуре zglobova	34 (66,10%)
Mišićna zahvaćenost povišenje CK, slabost, atrofija	38 (76,26%)
Gasterointestinalna zahvaćenost jednjak (disfagija, reflux), povraćanje, crijeva (proljev, nadimanje, opstipacija)	49 (94,91%)
Zahvaćenost srca-pluća zaduha (značajna), palpitacije, blokovi provođenja, dijastolička disfunkcija, smanjena ejekcijska frakcija klijetki, fibroza pluća (rtg pluća), restriktivne promjene, plućna hipertenzija (UZV)	49 (94,91%)
Bubrežna zahvaćenost hipertenzija, renalna kriza	21 (40,67%)

Zaključak

Ovom studijom utvrđena je pojavnost te kliničke obilježja sistemske skleroze u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdile moguće različitosti SSc u pojedinim dijelovima Hrvatske s obzirom na zemljopisne te okolišne čimbenike.

Literatura

- Tuffanelli DL, Winkleman RK. Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-71.
- Silman AJ. Scleroderma - demographics and survival. *J Rheumatol* 1997;24:58-61.
- Black CM, Welsh KI. Genetics of scleroderma. *Clin Dermatol* 1994;12:337-347.
- Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol* 1995;12:107-128.
- Jimenez S, Feldman G, Bashey R. Co-ordinate disease in the expression of type II and type III collagen genes in progressive systemic sclerosis fibroblasts. *Biochem J* 1986;237:837-843.
- Scheja A, Akesson A, Niewierowicz I. Computer based quantitative analysis of capillary abnormalities in systemic sclerosis and its relation to plasma concentration of von Willebrand factor. *Ann Rheum Dis* 1996;55:52-56.
- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004 6;140:37-50.
- Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2008;7:588-93.
- Radic M, Martinovic Kaliterna D, Fabijanic D, Radic J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol* 2010;29:419-21.
- Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA. i sur. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991;34:403-13.
- Raynaud M. On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. U: Barlow T, ur. *Selected manographs*. 121. London: Sydenham Society, 1888:1-199.
- Albilis JB, Lam DK, Blanas N, Clokie CM, Sándor GK. Small mouths... Big problems? A review of scleroderma and its oral health implications. *J Can Dent Assoc* 2007;73:831-6.
- Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:339-50.
- Radic M, Martinovic Kaliterna D, Ljutić D. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:407-12.
- Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:5-12.
- Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol* 1985;12:472-7.
- Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:797-823.

18. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern Emerg Med* 2007;2:250-5.
19. Silver RM. Clinical problems: the lungs. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:825-40.
20. Steen VD, Graham D, Conte C. i sur. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:765-70.
21. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:783-96.
22. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-76.
23. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA Jr. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005;32:649-55.
24. Belloli L, Carlo-Stella N, Ciocia G, Chiti A, Massarotti M, Marasini B. Myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford) 2008;47:1070-2.
25. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S. i sur. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:592-8.
26. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.

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

OŠTEĆENJE SRCA I PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

HEART INVOLVEMENT AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Nada Čikeš

Sažetak

U bolesnika sa sistemskom sklerozom često je oštećenje srca koje znatno pridonosi lošijoj prognozi bolesti i povećanoj smrtnosti. Zahvaćanje srca može se očitovati kao miokardna bolest, aritmije, smetnje provodnog sustava, perikardno oštećenje te zatajivanje desnog srca koje najčešće nastaje uslijed plućne arterijske hipertenzije te

značajno utječe na progresiju bolesti. Plućna arterijska hipertenzija teška je i progresivna bolest sa znatnim morbiditetom i mortalitetom, sve se češće dijagnosticira. Prikazani su dijagnostički postupci u procjeni oštećenja srca i plućne arterijske hipertenzije u bolesnika sa sistemskom sklerozom. Prikazuju se i današnje mogućnosti liječenja.

Ključne riječi

sistemska skleroza, bolest srca, plućna arterijska hipertenzija

Summary

In patients with systemic sclerosis heart involvement is often manifest, associated with poor prognosis and increased mortality. Cardiac involvement may be manifested by myocardial disease, arrhythmias, conduction system disturbances, pericardial abnormalities and right heart failure, which develops as a complication of pulmonary arterial hypertension and sig-

nificantly influences the disease progression. Pulmonary arterial hypertension is a severe and progressive disease with significant morbidity and mortality, being more often diagnosed. Diagnostic methods in evaluation of heart involvement as well as pulmonary arterial hypertension are presented. Today's treatment modalities are discussed.

Keywords

systemic sclerosis, heart disease, pulmonary artery hypertension

Uvod

Oštećenje srca često je očitovanje bolesti u sistemskoj sklerozu (SSc), ima veliko prognostičko značenje te se u većine bolesnika prikladnim dijagnostičkim postupcima dokaže zahvaćenost srca (1,2,3). Prema retrospektivnoj studiji Vlachoyiannopoulou (4) učestalost srčane bolesti je između 7% u lokaliziranoj SSc i 21% u difuznoj SSc, a smrtnost je procijenjena na 2% godišnje. U skupini od 1095 bolesnika sa SSc, praćenoj od 1959 do 1988 godine procijenjena ukupna smrtnost zbog bolesti srca iznosila je 33% (5). Plućna arterijska hipertenzija (PAH) također negativno utječe na prognozu bolesnika sa SSc. Trogodišnje preživljavanje bolesnika ko-

ji su imali srednji plućni arterijski tlak između 40 i 50 mmHg iznosilo je od 28 do 48% u studijama Condliffa i Fishera U seriji od 366 mađarskih bolesnika 65% smrti pripisane su kardiopulmonalnim komplikacijama SSc. Slični podaci objavljeni su i u drugim studijama (6,7). Perera je sa suradnicima pokazao da bolesnici s lokaliziranim ili difuznom SSc, koji imaju protutijela antitopozomeraza I i brzom ili intermedijarnom progresijom razvoja zadebljanja kože, imaju povećani rizik za rani razvoj pojave zahvaćanja srca povezanog sa SSc. Bolesnici klasificirani kao "podskupina s brzim razvojem zadebljanja kože" u 41% slučajeva imali su oštećenje

prof.dr.sc. Nada Čikeš

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

srca; u 75% tih bolesnika zahvaćanje srca pokazalo se unutar 3 godine od pojave zadebljanja kože (8).

Kliničko epidemiološki podaci ovise o metodama koje su primijenjene za postavljanje dijagnoze SSc. U nekim se studijama podaci o zahvaćenosti srca temelje na obdukcijским nalazima. Danas se za oštećenja srca u asimptomatskih bolesnika najčešće primjenjuje ehokardiografija. U studiji od 54 bolesnika sa SSc ehokardiografski je utvrđeno da 69% bolesnika postoji zahvaćenost srca (9), a najčešći su bili povišeni sistolički tlak u desnoj klijetki, perikardni izljev, povećana dimenzija desne klijetke i povećanje lijeve pretklijetke. Uz strukturne poremećaje, u bolesnika sa SSc se 24-satnim praćenjem EKG-a otkrivaju aritmije i poremećaji provodnog sustava, premda bolesnici ne moraju imati simptome (10).

Oštećenje srca najčešće je posljedica općih patogenetskih mehanizama tipičnih za SSc: mikrovaskularnih promjena i povećanog stvaranja kolagena, što dovodi do ishemijskih, fibroznih i upalnih lezija koje mogu zahvatiti perikard, miokard i provodni sustav. Osnovna patološka značajka sklerodermičke bolesti srca je tako zvana mrljasta ("patchy") fibroza s karakterističnom distribucijom u miokardu obje klijetke. Fibroza može zahvaćati subendokardni sloj i često se nađe zajedno s hipertrofijom srca. Sve više se spoznaje da je upala u sklerodermičnom srcu

Primarno oštećenje miokarda

Reducirana kontraktilnost miokarda je specifično obilježje primarnog zahvaćanja miokarda koji uglavnom nastaje uslijed miokardne fibroze.

Sistolička i dijastolička disfunkcija lijeve klijetke posljedica su fibroze miokarda, a možda i miokarditisa. Sistolička disfunkcija lijeve klijetke je čest nalaz, no ovisno o težini disfunkcije, uvijek se klinički ne očituje. U studiji Follansbeea (12) samo je 15% bolesnika imalo poremećenu ejijsku frakciju lijeve klijetke u mirovanju, dok je 46% imalo smanjenu ejijsku frakciju u naporu. U novije vrijeme više se govori i o dijastoličkoj disfunkciji u SSc, odnosno o poremećenoj dijastoličkoj relaksaciji lijeve klijetke. Nakajima je sa suradnicima primjenom SPECT-a utvrdio dijastoličku disfunkciju u više od polovice bolesnika sa SSc, čak i u odsutnosti miokardne ishemije, a bila je u korelaciji s težinom kožne bolesti (13). Takav nalaz opisan je i

Zatajivanje desnog srca

Zatajivanje desnog srca najčešće je posljedica plućne arterijske hipertenzije koja je česta manifestacija SSc i loš prognostički pokazatelj, s povećanim rizikom za smrtni ishod. Smanjeni srčani indeks i poveća-

Koronarne arterije i perfuzija miokarda

U bolesnika sa SSc i koronarnom bolesti, značajno je veća vjerojatnost koronarnog spazma nego u općoj

češća nego se to ranije mislilo te razvoj fibroze može također biti posljedica kronične upale (2,10,11).

Simptomi srčane bolesti mogu dominirati kliničkom slikom, a mogu se preklapati sa simptomima plućne bolesti: plućnom fibrozom i/ili PAH te simptomima drugih srčanih bolesti koje su najčešće posljedica ateroskleroze ili hipertenzije. Katkada ih je teško razlikovati od drugih očitovanja povezanih sa SSc - ezofagijske disfunkcije, miozitisa ili poremećaja prsnog koša. Poznavanjem sklerodermičnog oštećenja srca i ispravno provedenim dijagnostičkim postupkom valja izbjeći netočno postavljanje dijagnoze ili potpuni previd srčane bolesti (1,3).

Klinička slika bolesti srca u SSc može se različito očitovati. U bolesnika sa zatajivanjem lijevog srca, plućnom kongestijom i povišenim tlakom punjenja lijevog srca najčešće su tegobe zaduha pri naporu, epizode noćne dispneje i/ili ortopneja; može progredirati u kronično stanje s ascitesom i edemima nogu. Bolesnici s PAH i posljedičnim zatajivanjem desnog srca mogu imati progresivnu zaduhu, edeme nogu i kongestivnu hepatomegaliju. U bolesnika s teškom PAH može se pojaviti sinkopa ili nagla srčana smrt uslijed aritmije ili akutnog zatajivanja desne klijetke. Ishemija miokarda očituje se bolom u prekordiju te dispnejom. Bolesnici s aritmijom mogu ili ne moraju zamijetiti poremećaj ritma (1,2,3,10).

ktivnim Dopplerom (Dopplerom miokarda) (14). Budući da kronično povećanje dijastoličkog tlaka lijeve klijetke povećava plućni kapilarni tlak (*wedge pressure*) i tlak u plućnoj arteriji, u bolesnika sa suspektom dijastoličkom disfunkcijom valja razmotriti potrebu kateeterizacije desnog srca uz opterećenje. U uznapredovaloj bolesti pojavljuje se jasno kongestivno zatajivanje srca (10).

Bolesnicima sa SSc koji imaju normalnu veličinu lijeve klijetke, funkcija lijeve klijetke može se poboljšati povećanjem doze imunosupresijskog lijeka uz uvođenje prikladnih lijekova za zatajivanje srca (ACE-inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori beta-adrenergičkih receptora itd.). Također, bolesnicima sa smanjenom ejijskom frakcijom i normalnim nalazom koronarnih arterija može se poboljšati stanje povećanjem doze imunosupresijskih lijekova (10).

ni srednji tlak u desnom aatriju (mRAP) povezani su s lošim preživljavanjem. Vrlo visoke vrijednosti srednjeg plućnog arterijskog tlaka (mPAP) također utječu na preživljavanje (10).

populaciji. Pretpostavlja se da se koronarno oštećenje u SSc odvija u malim arterijskim segmentima.

Govori se i o miokardnom Raynaudovu fenomenu u SSc; za razliku od perifernog Raynaudova fenomena koji obuhvaća signifikantno anatomske suženje

nje krvnih žila, suženje lumena u malim žilama srca rijetko je u bolesnika sa SSc i miokardnom ishemijom (10,15).

Bolest perikarda

Perikardna lezija s kliničkim manifestacijama opisuje se u 5 do 16% bolesnika, dok su podaci s obdukcija umrlih od SSc vrlo različiti: od 33 do 72% obduciranih. Asimptomatski perikardni izljev relativno je čest, a često je povezan s PAH. Opisuje se i veliki izljevi koji uzroku-

ju tamponadu. Na obdukcijama bolesnika umrlih od SSc opisuju se fibrozni perikarditis, fibrinozni perikarditis, perikardne adhezije i perikardni izljev (slika 1). Ako je upalni proces podloga perikardnog izljeva, izljev se može znatno smanjiti uz imunosupresijsko liječenje (10).

Oštećenje provodnog sustava

Smetnje provođenja i aritmije često se vide u bolesnika sa SSc, a mogu biti rezultat fibroze ili ishemije provodnog sustava. U bolesnika sa SSc može se naći povećani broj ventrikulskih ekstrasistola te epizode ventrikulske tahikardije (16). Opisuje se češće povećanje kasnih ventrikulskih potencijala (LVPs): 46% bolesnika sa SSc u odnosu na 8% kontrolnih osoba (17).

Srčano oštećenje u bolesnika sa SSc s kardiomiopatijom i ventrikulskim aritmijama povećava vjerojatnost nagle smrti. U tih je bolesnika potrebno provesti elektrofiziološke studije, a u slučaju inducibilne ventrikulske tahikardije ili smanjene ejectiveske frakcije lijeve klijetke preporuča se ugradnja implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD) (10).

Bolest srčanih zalistaka

U ranijim prikazima obdukcijskih nalaza opisivana su čvorasta zadebljanja mitralnog zaliska, skraćena korda tendineja, rijetko vegetacije. Ehokardiograf-

skim pregledom opisuju se nodularna zadebljanja mitralnih i aortnih kuspisa s regurgitacijom te prolaps mitralnog zaliska (18).

Dijagnostički postupak

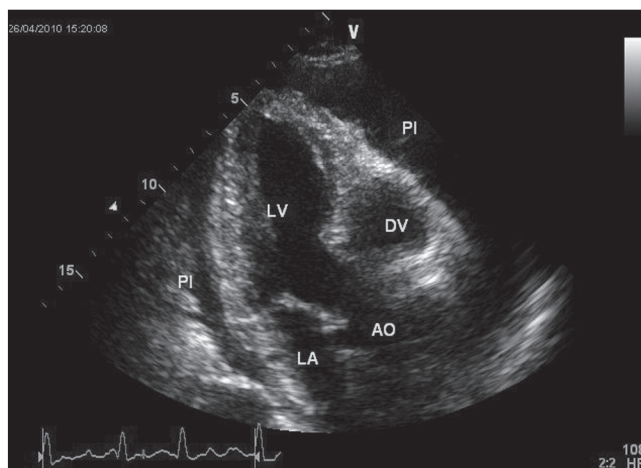
Temelj dijagnostičkog postupka je dobra procjena simptoma kao što su zaduha i umor, koji su najčešće povezani s oštećenjem srca i /ili pluća u bolesnika sa SSc. Težina zaduhe procjenjuje se prema preporukama New York Heart Association. Nakon temeljitog kliničkog pregleda prva laboratorijska obrada uključuje EKG, radiogram toraksa i dvodimenzijanski ehokardiogram s doplerom. Šest-minutni test hoda ili ergometrija omogućuju kvantitativnu procjenu tolerancije napora i

srčanog rada. U daljnjoj obradi odabranih bolesnika dolaze u obzir 24-satno snimanje elektrokardiograma, nuklearna miokardna perfuzijska scintigrafija, stres ehokardiografija, magnetska rezonancija u procjeni funkcije miokarda te kateterizacija (lijeve i) desne klijetke kao i kateterizacija desnog srca u procjeni minutnog volumena, vaskularnih otpora, tlakova desnog srca i plućne arterije te njihovog odgovora na akutnu primjenu vazodilatatora (1,3,9,13,16,18-20).

Plućna arterijska hipertenzija

PAH se obično definira kao trajno povećanje srednjeg plućnog arterijskog tlaka iznad 25 mmHg u mirovanju ili iznad 30 mmHg u naporu. Plućni kapilarni tlak (PWP) pri tome iznosi 15 mmHg ili manje. Blagom PAH smatra se stanje u kojem je vrijednost plućnog arterijskog tlaka od 25 do 40 mmHg, umjerenom uz tlak od 41 do 55 mmHg, dok se teškim stanjem definira PAH uz vrijednosti plućnog arterijskog tlaka iznad 55 mmHg. Premda se podaci objavljenih studija razlikuju, PAH se nalazi u približno 16% bolesnika sa SSc a jednako se često opisuje u bolesnika s difuznim i lokaliziranim kožnim oblikom skleroderme (6,7,21,22,23). Za razliku od ranijih stajališta, francuska studijska skupina za PAH-SSc opisala je ranu pojavu PAH u približno polovici opserviranih bolesnika, jednako u bolesnika s difuznom i ograničenom SSc (24). Nisu prepoznati predisponirajući faktori za razvoj PAH u bolesnika sa

Slika 1. Srednje veliki perikardni izljev (PI) oko lijeve klijetke (LV), apeksa i desne klijetke (DV)
Figure 1. Medium size pericardial effusion (PI) around left ventricle (LV), apex and right ventricle (DV)



SSc, premda se izvještava o povezanosti HLA DRw52 i DRw6 alela s povećanim rizikom za razvoj PAH u skupini bolesnika (25).

U patogenezi plućne vaskularne bolesti u SSc kritičan rani događaj je oštećenje endotelnih stanica, koje uzrokuje endotelnu disfunkciju u malim plućnim arteriolama, što pak potiče slijed odgovora s poremećenim stvaranjem vazoaktivnih medijatora, vaskularnim remodeliranjem, stvaranjem tromba *in situ* s progresivnim suženjem lumena krvne žile. Dolazi do vazokonstrikcije koju posreduje tromboksan uz djelovanje drugih medijatora, posebice neurohormona endotelina-1(ET) čija je razina povećana u krvi i bronhoalveolarnom lavatu bolesnika sa SSc. ET posreduje različite promjene ključne u patogenezi PAH - na stanicama glatkih mišića, endotel-

nim stanicama, fibroblastima, djeluje na matriks-metaloproteinazu 1 porast upalnih citokina (23,26,27). Razvija se povećanje plućnog vaskularnog otpora, trajna PAH i volumno opterećenje desne klijetke. Nakon prvotne hipertrofije desne klijetke postupno se razvija zatajivanje desnog srca. Bolesnici sa SSc mogu imati i sekundarnu PAH uslijed plućne fibroze koja uzrokuje kompresiju i obliteraciju arteriola. PAH se klasificira prema kriterijima New York Heart Association (NYHA) za zatajivanje srca, koji su zatim modificirani prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) za PAH. Klasifikacija predviđa stupnjeve težine PAH prema funkcijskom statusu bolesnika, što omogućuje procjenu specifičnog liječenja i predviđanje prognoze (6,7,23,28).

Bolesnici s uznapredovalom PAH tuže se na zaduho pri naporu, bol u prekordiju, mogu zamijetiti srčane aritmije. Tijek bolesti je progresivan te se razvija zatajivanje desnog srca. PAH ima značajan utjecaj na preživljavanje bolesnika sa SSc. Približno 98% bolesnika sa SSc koji nemaju PAH živi su 2 godine nakon postavljanja dijagnoze. U bolesnika s PAH-SSc preživljavanje je znatno skraćeno, pa je opisano da 2 godine preživi manje od 40% bolesnika (29). U studiji MacGregora i sur. prikazano je da je 20% bolesnika s plućnim arterijskim tlakom većim od 30 mm Hg umrlo unutar 20 mjeseci (30). Budući da je bolest u početku često asimptomatska, potrebno je provesti obradu bolesnika i prije pojave simptoma bolesti.

Dijagnostički postupak.

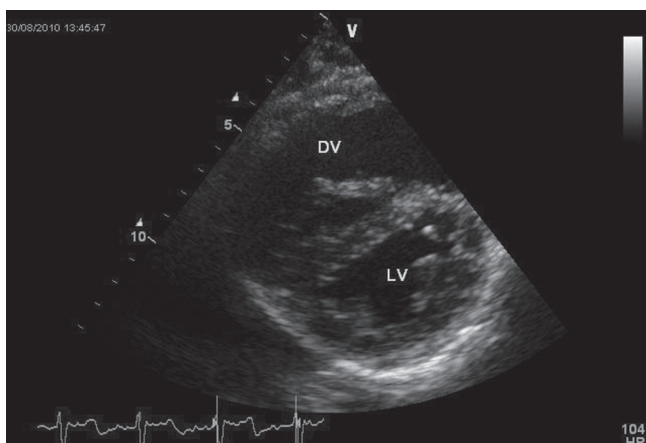
U razvijenoj slici PAH elektrokardiogram pokazuje sliku hipertrofije desne klijetke s devijacijom osi u desno i sekundarnim promjenama T-vala. Testovima plućne funkcije dokazuje se karakterističan blagi gubitak plućnih volumena sa značajnim smanjenjem kapaciteta difuzije ugljičnog monoksida (DLCO). Korisna neinvazivna metoda procjene težine stanja jest 6-minutni test hoda. Dvodimenzijaska ehokardiografija s doplerom je specifična i osjetljiva metoda za dokaz uznapredovale PAH i isključenje bolesti zalistaka ili miokarda (slika 2 i 3). Zlatni standard predstavlja kateterizacija desnog srca, jer omogućuje mjerenje tlakova u desnom atriju i plućnoj arteriji te procjenu minutnog volumena, a može isključiti disfunkciju lijeve klijetke. Kateterizacija desnog srca također može poslužiti za procjenu napredovanja bolesti i terapijskog odgovora. Pozitivnim odgovorom smatra se akutna redukcija plućnog vaskularnog otpora (veća od 20%) nakon primjene vazodilatatora, a bolesnici s takvim odgovorom imaju bolju prognozu, ako se trajno liječe visokim dozama lijekova koji blokiraju kalcijске kanale (23,31,32).

Liječenje

Bolesnici trebaju biti upoznati s općim mjerama koje im mogu olakšati stanje. Cilj liječenja je povećanje tolerancije napora, poboljšanje kvalitete života i produženje života. Glukokortikoidi i imunosupresivi nisu

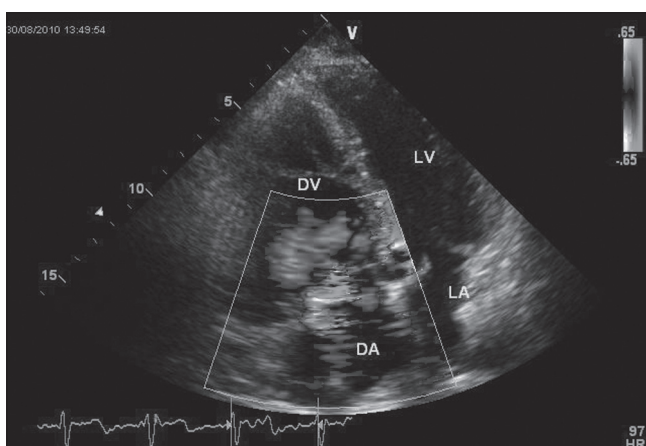
Slika 2. U bolesnice s PAH postoji volumsko tlačno opterećenje desne klijetke (DV) čija je dimenzija povećana, a i.v. septum je potisnut prema lijevoj klijetki (LV) te pokazuje paradokšno gibanje

Figure 2. In a patient with PAH there is a volume-pressure overload of right ventricle (DV) with enlarged dimension; i.v. septum is pushed towards left ventricle (LV) showing the paradoxical movement



Slika 3. U bolesnice s izraženom PAH povećane su šupljine desne klijetke (DV) i desne pretklijetke (DA) uz trikuspidnu insuficijenciju srednje teškog stupnja

Figure 3. In a patient with pronounced PAH right ventricular (DV) and right atrial (DA) cavities are enlarged with medium grade tricuspid regurgitation



se pokazali uspješnim u liječenju PAH u bolesnika sa SSc. Konvencionalno liječenje obuhvaća primjenu kisika, antikoagulansa, diuretike, inotropne lijekove i blokatore kalcijevih kanala. Vazodilatacija blokatorima kalcijevih kanala postiže smanjenje plućnog vaskularnog otpora i povećanje udarnog volumena u određenih bolesnika koji se identificiraju povoljnim terapijskim odgovorom pri kateterizaciji desnog srca. Vazodilatatori, međutim, mogu uzrokovati retenciju soli i vode uz edeme te kompromitirati funkciju lijeve klijetke. Suvremeniji oblici liječenja obuhvaćaju prostanoidne, nitrični oksid, inhibitore fosfodiesteraze tip-5 (PDE-5) i antagoniste endotelinskih receptora (6,23,28)

Epoprostenol, sintetički prostaciklin s vazodilatacijskim, antitrombotičkim i inotropnim učinkom može dovesti do hemodinamskog poboljšanja i produženja života u bolesnika s primarnom PAH i bolesnika sa SSc i PAH. U skupini od 203 bolesnika s PAH u sklopu bolesti vezivnog tkiva, u NYHA funkcijskom stupnju III i IV, hemodinamski parametri i 6-minutni test hoda poboljšali su se nakon 12 tjedana liječenja iloprostom, prostaciklinskim analogom iz skupine prostanoida (33).

U skupini inhibitora fosfodiesteraze tip-5 najveća

su iskustva s primjenom sildenafil: u kliničkom pokusu bolesnici s PAH i SSc imali su značajno poboljšanje 6-minutnog testa hoda (34). Brueckner i suradnici pratili su stanje digitalnih ulcera u 19 bolesnika i ustanovili povoljan učinak lijeka na oporavak ulcera te poboljšanje Raynaudova fenomena i pridruženih simptoma (35). Tadalafil je u bolesnika s PAH pokazao poboljšanje kapaciteta za fizički napor i smanjenje kliničkog pogoršanja (36).

Među antagonistima receptora ET najviše je istraživan bosentan. Pokazalo se da bosentan prevenira pogoršanje 6-minutnog testa hoda, znatno poboljšava simptome, reducira kliničko pogoršanje nakon 24 tjedna (37). Dobro se podnosi te se smatra da je poželjan za primjenu kao lijek prvog reda u bolesnika s PAH III. stupnja NYHA ili lijek drugog reda u bolesnika s PAH IV stupnja. Bosentan može biti koristan i u prevenciji digitalnih ulkusa (38) povećava miokardnu perfuziju i funkciju u bolesnika sa SSc (39). Prvi je od lijekova koji je FDA odobrila za liječenje SSc.

Neki bolesnici s progresivnom PAH mogu biti kandidati za kombiniranu transplantaciju pluća i srca ili transplantaciju pluća. Objavljeni rezultati pokazuju hemodinamski oporavak, a nisu opisani recidivi PAH (40).

Literatura

1. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus* 2005;14:702-7.
2. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
3. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:46-52.
4. Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, Spyropoulou-Vlachou M, Stavropoulos-Giokas C, Moutsopoulos HM. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 2000;59:359-67.
5. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA. Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993;125:194-203.
6. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ. i sur. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-7.
7. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC. i sur. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-50.
8. Perera A, Fertig N, Lucas M. i sur. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum anti-body levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* 2007;56:2740-6.
9. Smith J, Clements P, Levisman J. i sur. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979;66:28.
10. Champion HC. The Heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:181-8.
11. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI. i sur. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990;17:65.
12. Follansbee W, Zerbe T, Medsger TJ. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993;125:194-6.
13. Nakajima K, Taki J, Kawano M. i sur. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001;42:183.
14. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A. i sur. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002;12:257.
15. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:137.
16. Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L. i sur. Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Int J Cardiol* 1996;57:151.

17. Paradiso M, Di Franco M, Musca A. i sur. Ventricular late potentials in systemic sclerosis: relationship with skin involvement. *J Rheumatol* 2002;29:1388.
18. Smith J, Clements P, Levisman J. i sur. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979;66:28.
19. Montisci R, Vacca A, Garau P. i sur. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:890-3.
20. Ferri C, Di Bello V, Martini A. i sur. Heart involvement in systemic sclerosis: an ultrasonic tissue characterisation study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:296-302.
21. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D. i sur. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983;75:65-74.
22. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L. i sur. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-65.
23. Varga J. Editorial Review: Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: Bete Noire No More? *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:666-70.
24. Hachulla E, Launay D, Mouthon L. i sur. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009;136:1211-9.
25. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. et al. HLA alleles in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and outcome. *Br J Rheumatol* 1992;31:609-13.
26. Reichenberger F, Schauer J, Kellner K. et al.: Different expression of endothelin in the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary diseases. *Lung* 2001;179:163-74.
27. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR. et al.: Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol* 1997;151: 831-41.
28. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii25-31.
29. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989-93.
30. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C. i sur. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001;40:453-9.
31. Sanchez-Roman J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O. i sur. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008;47:33-5.
32. De Groote P, Gressin V, Hachulla E. i sur. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:31-6.
33. Olschewski H, Simonneau G, Galie N. i sur. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.
34. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A. i sur. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
35. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T. i sur. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1475-8.
36. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension *Circulation* 2009;119:2894-2903.
37. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ. i sur. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
38. Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:189-208.
39. Allanore Y, Meune C, Vignaux O. i sur. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and tissue doppler echocardiography study. *J Rheumatol* 2006;33:2464-9.
40. Rosas V, Conte JV, Yang SC. i sur. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000; 5:38-43.

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

INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA (IBP) U SISTEMSKOJ SKLEROZI (SSc) INTERSTITIAL LUNG DISEASE (ILD) IN SYSTEMIC SCLEROSIS (SSc)

Srđan Novak

Sažetak

Intersticijska bolest pluća je česta komplikacija sistemske skleroze koja nerijetko ima lošu prognozu te je zajedno s plućnom arterijskom hipertenzijom najčešći uzrok smrti u ovoj bolesti. U otkrivanju i praćenju iste, najvažnije metode su CT visoke rezolucije te funkcionalni testovi plućne funkcije. Odluka o započinjanju liječenja često je vrlo teška. Kandidati za imuno-

supresivno liječenje su obično bolesnici u kojih sistemska bolest kratko traje i u kojih dolazi do naglog pada DCO. Kao lijek izbora najčešće se spominje ciklofosfamid primjenjen intavavenski u mjesečnim intervalima zajedno s malim dozama glukokortikoida iako se u liječenju primjenjuju i drugi imunosupresivi, najčešće azatioprin ili mikofenolat mofetil.

Ključne riječi

ciklofosfamid, imunosupresivno liječenje, intersticijska bolest pluća, sistemska skleroza

Summary

Interstitial lung disease is a frequent complication of systemic sclerosis that often has a poor prognosis and together with pulmonary arterial hypertension are the most common cause of death in scleroderma patients. For detection and evaluation of interstitial lung disease, high-resolution CT and pulmonary functional tests are pivotal. The decision about whether to start treatment

is often the most difficult challenge. Patients with short duration of systemic disease with recent deterioration in DCO are the candidates for immunosuppressive therapy. Best current initial treatment is intravenous monthly cyclophosphamide together with low-dose oral glucocorticoids although azathioprine and mycophenolate mofetil are also widely used.

Keywords

cyclophosphamide, immunosuppressive therapy, interstitial lung disease, systemic sclerosis

Uvod

Intersticijska bolest pluća (IBP) je česta komplikacija sistemske skleroze (SSc), odgovorna je za lošu kvalitetu života bolesnika sa SSc, a zajedno s plućnom hipertenzijom predstavlja vodeći uzrok smrtnosti u ovoj

bolesti. Zahvaćanje pluća u SSc loš je prognostički znak (1,2). U ovom članku dat je osvrt na definiciju, kliničku sliku, dijagnozu, prognozu te liječenje intersticijske bolesti pluća u sistemske sklerozi.

Definicija

Termin IBP povezana sa SSc se danas najčešće koristi da bi se opisala heterogena grupa poremećaja pluća koja ima slična klinička, radiološka ili patološka očitovanja.

Termini koji su se ranije koristili za takve poremećaje su fibrozirajući alveolitis, intersticijska plućna fibroza i idiopatski intersticijski pneumonitis.

Nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP od engl. nonspecific interstitial pneumonia) je najčešći patohistološki supstrat kojeg možemo naći u bolesnika koji imaju IBP povezanu sa SSc (3). Ona je karakterizirana upalom (tzv. stanični NSIP) i fibrozom (tzv. fibrotični NSIP) u različitim omjerima. Vjeruje se da je stanični NSIP rani oblik fibrotičnog NSIP-a (3). U manjem bro-

doc.dr.sc. Srđan Novak

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

ju bolesnika patohistološki supstrat u IBP povezanoj sa SSc nazivamo UIP (od engl. usual interstitial pneumonia), a on predstavlja znatno heterogeniji oblik koji se sastoji od područja fibroze, žarišta fibroblasta, oskudne

upale i područja poput pčelinjih saća (engl. *honeycombing*) koja se izmjenjuju sa zdravim plućem. Neka istraživanja su pokazala da bolesnici s UIP imaju lošiju prognozu nego oni s NSIP (4).

Klinička slika

Najčeći respiratorni simptomi koji upućuju na razvoj IBP su dispneja u naporu, neproduktivni kašalj i hipoksija. Međutim, oni mogu biti prisutni i u bolesnika koji imaju vaskularnu bolest pluća. Pažljiv fizikalni pregled tu može biti od pomoći obzirom da naglašena pulmonalna komponenta drugog srčanog tona, šum nad pulmonalnim

ili trikuspidalnim učem te jugularna distenzija upućuju na plućnu hipertenziju. U auskultatornom nalazu u IBP dominiraju obostrani bazilarni fini inspiratorni hropčići.

Oko 10% simptomatskih bolesnika može imati urednu radiološku snimku pluća tako da klasična snimka pluća ima malu senzitivnost za ranu bolest pluća.

Dijagnoza

Za dijagnosu IBP u SSc vrlo je važno određivanje plućnih funkcijskih testova koji ukazuju na restriktivne smetnje. Smanjen je forsirani vitalni kapacitet i difuzija za ugljični monoksid (DCO). Međutim, kada se na siprometriji nađu restriktivne smetnje, plućna bolest je obično već uznapredovala (5). Smanjenja difuzija za CO se smatra ranim znakom plućne bolesti u SSc kao i važnim prediktorom mortaliteta (6). Međutim, ona može odražavati i plućnu hipertenziju, pa je tako izolirano smanjenje DCO u limitiranoj sklerodermiji važan prediktor razvoja plućne hipertenzije (7).

CT visoke rezolucije (HRCT od engl. high resolution computed tomography) pluća je ključna neinvazivna tehnika za dijagnozu IBP povezane sa SSc. Smatra se vrlo senzitivnim u predskazivanju histoloških karakteristika parenhimnih oštećenja pluća tako da je biopsija pluća u većini slučajeva nepotrebna. Iako promjene po tipu mliječnog

stakla (engl. *ground glass*) koje se mogu uočiti na HRCT nisu sinonim za alveolitis one najčešće upućuju upravo na njega. HRCT je vrlo senzitivna metoda za određivanje opsega i težine zahvaćenosti pluća a obzirom da populacija stanica u bronho-alveolarnom lavatu (BAL-u), drugoj važnoj metodi u evaluaciji zahvaćanja pluća u SSc, nije jednaka u svim dijelovima pluća, upravo je HRCT važan da bi identificirao područja pluća s različitom upalnom aktivnosti (5). Tipični znakovi zahvaćanja pluća na HRCT su zadebljanja interlobularnih septi, subpleularne ciste i područaj poput pčelinjih saća. Drugi mogući nalazi su subpleularni mikronoduli, bronhiektazije i bronhioloektazije i već spomenute promjene poput mliječnog stakla. U cilju procjene opsega zahvaćenosti pluća neki autori koriste kvantitativne bodovne izračune, dok je ipak još uvijek uvriježenija interpretacija nalaza na temelju kvalitativne podjele koja razlikuje normalno pluće/mliječno staklo/fibrozu (5).

Prognoza

Više radova je ukazalo da u bolesnika sa SSc, IBP predskazuje povećanu smrtnost (6,8,9). Prognostička uloga biopsije pluća je mala. Istraživanje Bourosa i suradnika pokazalo je da se 5-godišnje preživljavanje nije razlikovalo u bolesnika s NSIP i s UIP iako su oni s UIP imali uznapredovaliju bolest i niži DCO (8). Bolji predskazatelji tijekom IBP su testovi koji evaluiraju funkcionalno oštećenje tako da su markeri loše prognoze niski DCO i brzo i veliko sniženje DCO unutar 3 godine (8,9). Prognostička uloga BAL-a još uvijek ostaje nejasna. Jedna retrospektivna studija pokazala je da povećan broj eozinofila u BAL-

u implicira lošu prognozu, međutim veliko prospektivno istraživanje na 141 bolesnika nije pokazalo da je veći udio eozinofila u BAL-u korelirao s povećanom smrtnosti ili stupnjem funkcionalnog oštećenja (8,10). Veći udio neutrofila u BAL-u je povezan s većim opsegom zahvaćenosti pluća na HRCT i ranim mortalitetom dok isto nije bilo prediktivno za stupanj funkcionalnog oštećenja (10). U jednom drugom prospektivnom istraživanju prisustvo ili odsustvo neutrofila u BAL-u nije predskazivalo pogoršanje ili odgovor na liječenje (11). Ono što je neupitno je da je BAL koristan u isključivanju infekcije.

Liječenje

Cilj liječenja IBP u SSc je sprečavanje razvoja fibroze pa je samim time imperativ rano prepoznavanje upale i ciljno djelovanje na nju. Kad već nastane, fibroza je ireverzibilna. Idealan bolesnik u kojeg treba započeti s liječenjem je onaj koji ima alveolarnu i intersticijsku upalu (1). Odluka o tome kada započeti liječenje je često teška zbog toga što mnogi bolesnici imaju ograničenu plućnu fibrozu koja ne mora uvijek progredirati, ali

i zbog toga što moramo imati na umu toksičnost imunosupresivnih lijekova. Njihov učinak nije uvijek zadovoljavajući te uglavnom nema impresivnog poboljšanja bolesti. Usprkos navedenom treba zauzeti afirmativan stav i započeti imunosupresivo liječenje u bolesnika koji imaju respiratorne simptome, abnormalne funkcionalne testove i znakove aktivne bolesti što obuhvaća rani stadij bolesti i promjene poput mliječnog stakla na HRCT-u.

Većina autora slaže se da liječenje treba započeti kad je DCO niži od 50% ali svakako treba imati na umu i naglo pogoršanje DCO (1,6). Bolesnici s kraćim trajanjem bolesti (12-24 mjeseci) imaju češće znakove aktivne upale i veću korist od inicijalnog imunosupresivnog liječenja nego oni s dugotrajnom bolešću. Upravo zbog toga u prvih 5 godina trajanja sistemske bolesti potrebno je često i redovito monitoriranje plućne funkcije (6).

Mali je broj randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s imunosupresivnim lijekovima u IBP povezanoj sa SSc. Razlog tome svakako je heterogenost bolesti pluća u SSc, različita težina bolesti te činjenica da je u tako teških bolesnika etički upitno provoditi placebo kontrolirana istraživanja. Nadalje, problem je i to što istraživanja najčešće obuhvaćaju odgovor na liječenje u razdoblju od 6 do 12 mjeseci pa nema puno podataka o daljnjem tijeku bolesti.

Iako se glukokortikoidi često rabe kao prvi lijek u liječenju IBP, dokazi o njihovom učinku manjkaju, a ono što dodatno ograničava njihovu upotrebu u IBP povezanoj sa SSc je opasnost od renalnih kriza koje imaju smrtnost od 50% usprkos liječenju ACE inhibitorima (12,13). Ipak, male doze glukokortikoda (do 10 mg prednizona dnevno), često u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima, se i dalje koriste u liječenju IBP povezane sa SSc.

Iako se razni imunosupresivni lijekovi empirijski koriste u liječenju IBP najviše publiciranih podataka ima o primjeni ciklofosfamida (11,14-20). Njegova primjena može biti oralna, iako su iskustva u drugim autoimunim bolestima pokazala da je intravenozna primjena sigurnija. Učinkovitost primjene oba oblika ciklofosfamida potvrđena je u više kliničkih istraživanja (11,14-20). Imajući u vidu toksičnost oralne primjene ciklofosfamida, danas najviše pristaša ima intravenozna pulsna primjena ciklofosfamida u mjesečnim intervalima s malim dozama glukokortikoida (<10 mg prednizona) (stupanj dokaza 2B). Takva pulsna primjena ciklofosfamida u mjesečnim intervalima dovela je do statistički značajnog poboljšanja DCO te smanjenja opsega zahvaćenih područja pluća na CT-u (18-20). U navedenim kliničkim studijama uz primjenu pulsniha doza ciklofosfamida korištene su i različite doze glukokortikoida.

Literatura

1. Panagiota IL, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:748-755.
2. Ferri G, Valentini G, Cozzi F. i sur. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features and survival in 1 012 Italian patients. *Medicine* (Baltimore) 2002;82:139-153.
3. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:268.

Kod Giacomellija i suradnika (18) tijekom prvog mjeseca liječenja primjenjivan je prednizon 25 mg dnevno a potom 5 mg dnevno dok je kod Griffithsa i suradnika (20) primjeni pulsa ciklofosfamida (15 mg/kg) prethodio puls metilprednizolona (10 mg/kg). U istraživanju Pakasa i suradnika (19) pokazalo se da je ciklofosfamid bio učinkovitiji u grupi bolesnika koja je primala veće doze glukokortikoida.

Azatioprin je alternativni imunosupresivni lijek u IBP povezanoj sa SSc u bolesnika koji nisu kandidati za ciklofosfamid. Primjenjuje se obično u dozi 2,5 mg/kg. U malom istraživanju u 11 bolesnika primjena azatioprina dovela je do poboljšanja > od 10% u 5 bolesnika (21). Istraživanje u 60 bolesnika s ranom difuznom SSc i IBP pokazalo je da je azatioprin manje učinkovit od oralnog ciklofosfamida (22). Azatioprin može imati značajnu ulogu kao lijek održavanja nakon što je intravenoznom primjenom ciklofosfamida postignuto poboljšanje ili stabilizacija plućnih funkcionalnih testova (23).

U zadnje vrijeme sve je raširenija primjena mикоfenolat mofetila (MMF) u različitim sistemskim autoimunim bolestima. Razlog tome svakako je i njegov dobar sigurnosni profil. U dvije retrospektivne studije liječenje MMF-om do ukupno 24 tjedana pokazalo je poboljšanje ili stabilizaciju plućnih funkcionalnih testova u bolesnika sa IBP i SSc (24,25). Čini se da bi MMF bio logičan izbor kao lijek održavanja nakon postignutog poboljšanja primjenom intravenoznog ciklofosfamida (26,27).

Imanitib mesilat je inhibitor c-abl protein tirozin kinaze koji je efikasan u liječenju kronične mijeloidne leukemije i GIST-a. Obzirom da selektivna inhibicija tirozin kinaze interferira s PDPG i TGF beta koji su dva ključna medijatora fibrotičkog procesa u SSc (28) očekivalo se da bi primjena ovog lijeka mogla biti korisna u SSc (29). Klinička istraživanja su u tijeku, međutim preliminarni rezultati ipak su razočaravajući, a od nuspojava dominira retencija tekućine (30).

Od ostalih lijekova koji se mogu primjenjivati u liječenju najtežih oblika IBP u SSc spominju se IVIG u velikim dozama, zatim rituksimab kao i autologna transplantacija hematopetskih stanica kojoj prethodi imunoblastičko liječenje (31,32).

4. Veeraghavan S, Nicholson AG, Wells AU. Lung fibrosis: new classification and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:500-504.
5. Bijlsma JWJ. Eular compendium on rheumatic disease. *BMJ* 2009;293.
6. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis (editorial). *Ann Rheum Dis* 2003;62:97-99.
7. Steen V, Medsger TA. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic scler-

rosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-522.

8. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG. i sur. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581.

9. Steen VD, Medsger TA. Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437.

10. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR. i sur. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007;56:2005.

11. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ. i sur. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655.

12. Steen VD, Medsger TA. Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that could precipitate or protect from development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-1619.

13. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR. Predictors and outcome of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2983-2989.

14. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J. i sur. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962.

15. White B, Moore WC, Wigley FM. i sur. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947.

16. Khanna D, Yan X, Tashkin DP. i sur. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum* 2007;56:1676.

17. Martinez FJ, McCune, WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2707.

18. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F. i sur. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:731.

19. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K. i sur. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29:298.

20. Griffiths B, Miles S, Moss H. i sur. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using

pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371-2378.

21. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004;23:306.

22. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:205.

23. Berezne A, Ranque B, Valeyre D. i sur. Therapeutic Strategy Combining Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine to Treat Worsening Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis: A Retrospective Multicenter Open-label Study. *J Rheumatol* 2008;35:1064.

24. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR. i sur. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150.

25. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455.

26. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A. i sur. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30.

27. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010 Jun 10. [Epub ahead of print]

28. Distler JH, Jungel A, Huber LC. i sur. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:311.

29. van Daele PL, Dik WA, Thio HB. i sur. Is imatinib mesylate a promising drug in systemic sclerosis? *Arthritis Rheum* 2008;58:2549.

30. Pope J, McBain L, Petrlich L, Watson S, Vanderhoek L. A proof of concept trial of Gleevec (imatinib) in active diffuse scleroderma. Knjiga sažetaka 1. Svjetskog kongresa sistemske skleroze. *Clin Exp Rheumatol* 2010;S.10.03.

31. Ong VH, Denton CP. Innovative therapies for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010 May;22(3):264-72.

32. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol* 2009 Nov;21(6):636-41.

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

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

SKLERODERMIJSKA BUBREŽNA KRIZA

SCLERODERMA RENAL CRISIS

Jadranka Morović-Vergles¹ ♦ Melanie Ivana Čulo¹ ♦ Dušanka Martinović Kaliterna²

*Rad je nastao iz projekta JMV "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu"
br. 198-1081874-0183 odobrenom od MZOS RH*

Sažetak

Sistemska skleroza (SSc) sustavna je bolest nepoznatog uzroka čija su glavna obilježja krvožilne i fibrozne promjene kože i unutarnjih organa. Sklerodermijska bubrežna kriza (SBK) javlja se u oko 5% bolesnika s najčešće difuznim oblikom SSc, a očituje se malignom hipertenzijom i oligo/anuričnim akutnim bubrežnim zatajenjem.

Prognoza SBK je znatno bolja nakon otkrića i primjene inhibitora enzima konvertaze angiotenzina I (ACE-inhibitora). Liječenje sklerodermijske bubrežne krize zasniva se na redovitim kontrolama krvnog tlaka i agresivnom liječenju hipertenzije primjenom ACE-inhibitora uz dodatak, ako je potrebno, drugih antihipertenzivnih lijekova.

Ključne riječi

sistemska skleroza, bubrežna lezija, sklerodermijska bubrežna kriza, liječenje

Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem disease whose clinical manifestations result from inflammation, vascular injury and obliteration, and cutaneous and visceral fibrosis. Scleroderma renal crisis (SRC) occurs in 5% of patients with particularly diffuse form of SSc. It is characterized by malignant hypertension and oligo/anuric acute renal failure. SRC was once a uniformly

fatal complication of SSc. The prognosis of SRC has significantly improved with the introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) as treatment. The treatment of SRC relies on tight control of blood pressure and aggressive treatment with ACEi, if needed in combination with other types of antihypertensive drugs.

Keywords

systemic sclerosis, renal lesion, scleroderma renal crisis (SRC), treatment

Sistemska skleroza (SSc) je sustavna bolest nepoznatog uzroka čija su klinička obilježja posljedica obliteracije krvnih žila, upale te fibroze kože i unutarnjih organa (1,2). Prevalencija SSc razlikuje se među različitim populacijama i varira od 200 do 260 bolesnika na milijun stanovnika u SAD i u Australiji (3), od 100 do 200 bolesnika na milijun stanovnika u Europi te od 20 do 50 bolesnika na milijun stanovnika u Aziji (4,5).

Godine 1952. Moore i Seehan su prvi opisali tipičnu histopatološku leziju bubrega u bolesnika sa sklerodermijskom bubrežnom krizom (SBK) (6). SBK se javlja u 4-6% bolesnika s difuznim i u manje od 2% bolesnika s limitiranim kožnim oblikom SSc (7), a očituje se novonastalom hipertenzijom i/ili brzim zatajavanjem bubrežne funkcije često udružena s mikroangiopatskom hemolizom (8). Pojava SBK češća je u bolesnika liječenih glukokortikoidima, a rizik za nastanak

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kdbd.hr

SBK povećava se s visinom primjenjene doze (9). U više od 75% bolesnika SBK se javlja u prve četiri godine trajanja SSc (10).

Patogeneza SBK nije u potpunosti jasna. Tipične lezije arterija koje se vide u SBK posljedica su proliferacije intime sa sljedstvenim suženjem lumena krvne žile i smanjenim protokom krvi. U bolesnika sa SBK ili progresivnim bubrežnim zatajenjem značajno je snižen protok krvi u kori (korteksu) bubrega za razliku od bolesnika sa SSc u kojih bubreg nije zavaćen. Međutim, ni doplerskim pregledom niti perfuzijskom scintigrafijom bubrega nije moguće identificirati bolesnike s rizikom za razvoj SBK. Vaskularne lezije u bubregu nalikuju, ali nisu identične, onima koje nalazimo u bolesnika s malignom hipertenzijom. Promjene arteriola identične onima koje se nalaze u SBK mogu se naći i u bolesnika sa sklerodermijskom bubrežnom bolešću u odsustvu hipertenzije (11,12). Čini se da renin-angiotenzin-aldosteronski sustav ima važnu ulogu u patofiziologiji SBK. Angiotenzin može direktno poticati spazam krvnih žila i proliferaciju intime. No s obzirom na činjenicu da svi bolesnici sa SSc nemaju povišene renine, a da vaskularne promjene i hiperreninemija mogu biti prisutne i u asimptomatskih bolesnika sa SSc očito je da su i drugi čimbenici uključeni u nastanak SBK. Brojni čimbenici (primjerice, nefrotoksični lijekovi (nesteroidni antireumatici), dehidracija, sepsa, srčane aritmije, srčana dekompenzacija) koji su odgovorni za sniženje protoka krvi kroz bubrege mogu biti otponcem za nastanak SBK (13). Nadalje, brojne tvari, uključujući kokain, ciklosporin i glukokortikoide, potiču nastanak SBK (9). Helfrich i suradnici ukazali su na povezanost visokih doza GK (>30mg/dan) primjenjenih u bolesnika sa SSc i normotenzivnom SBK, ali nije razjašnjen mehanizam kojim GK potiču nastanak SBK (9). Smatra se da je u nastanku SBK značajan i endotelin-1 (ET-1) budući je u bolesnika sa SSc i SBK kao i u onih s plućnom hipertenzijom utvrđena povišena razina ET-1. Naime, lokalno oslobođeni ET-1 može stimulirati proliferaciju intime i biosintezu matriksa. Najvjerojatnije je jedan ili više čimbenika značajno u početnoj ozljedi krvnih žila, a zatim uz druge medijatore u daljnjem, progresivnom nastanku fibroze intime i okluzije krvnih žila.

Klinička obilježja SBK su novonastala, neregulirana hipertenzija (više od 90% bolesnika s SBK ima krvni tlak viši od 150/90 mmHg) i/ili oligo/anurično akutno bubrežno zatajenje (9). Hipertenzija može nastati naglo. Opisani su bolesnici u kojih su izmjerene uredne vrijednosti krvnog tlaka dan uoči nastanka SBK. Dominantni klinički znaci SBK potječu od maligne hipertenzije s hipertenzivnom encefalopatijom, srčane dekompenzacije, aritmija i epi napadaja. Hipertenzivna encefalopatija očituje se konfuzijom, glavoboljom, akutnim ili subakutnim nastankom letargije, slabošću, poremećajima

vida (uključujući sljepoću) i epi napadajima. Ako se hipertenzivna encefalopatija neadekvatno liječi, a posebice ako je prisutna i trombotična mikroangiopatija, može nastati krvarenje u mozak, koma i smrt. U drugih bolesnika dominantno kliničko obilježje može biti brzo napredujuća zaduha kao posljedica srčane dekompenzacije (nastale zbog hipertenzije ili dijastoličke disfunkcije srca) ili obilan perikardijalni izljev.

U oko 10% bolesnika SBK nastaje u odsutnosti hipertenzije (12) i u njih je često prisutna trombocitopenija, mikroangiopatska hemoliza i bubrežna insuficijencija. Nerijetko bolesnici s normotenzivnom SBK uzimaju glukokortikoide dva mjeseca ili dulje uoči pojave SBK. Prognoza ovih bolesnika znatno je lošija u odnosu na one s hipertenzivnom sklerodermijskom bubrežnom krizom (jednogodišnje preživljenje je 13% u odnosu na 35%).

Od laboratorijskih nalaza, u bolesnika sa SBK, kreatinin u serumu može biti izrazitije povišen, a nerijetko je prisutna proteinurija, obično nenefrotskog ranga, i mikroskopska hematurija. U oko 40% bolesnika prisutna je hemolitička anemija i trombocitopenija (trombotička mikroangiopatija) (13). Često se u bolesnika sa SBK nalaze antinuklearna protutijela. Za nastanak SBK prediktivna su anti-RNA polimeraza III antitijela. Ova se antitijela, gotovo isključivo, nalaze u bolesnika s difuznim oblikom SSc. Antitopizomerazna antitijela kao i antitijela na centromeru nisu prediktivna za SBK (14).

Diferencijalno dijagnostički pri akutnom bubrežnom zatajivanju u bolesnika sa SSc potrebno je isključiti hipovolemiju čije posljedice mogu nalikovati SBK. Nadalje, treba isključiti toksično djelovanje d-penicilamina na bubreg (koje se klinički najčešće očituje proteinurijom nefrotskog ranga a kojoj je u podlozi membranska nefropatija) kao i nesteroidnih antireumatika koji, također, mogu biti odgovorni za nastanak proteinurije nefrotskog ranga. Treba isključiti i stenozu bubrežne arterije koja može biti uzrokom maligne hipertenzije.

U bolesnika s kliničkim tipičnim očitovanjem SBK nije neophodna biopsija bubrega za potvrdu dijagnoze i u praksi se obično ne radi.

Rizični čimbenici za nastanak SBK su: 1. difuzno i brzo progresivno zadebljanje kože, 2. trajanje SSc do 4 godine, 3. novonastala anemija, 4. novonastali perikardijalni izljev ili srčana dekompenzacija, 5. prisustvo anti-RNA polimeraza III antitijela, 6. primjena prednizona u dozi >15-20 mg/dnevno odnosno ekvivalentna doza drugog GK (13). Bolesnicima s rizičnim čimbenicima za razvoj SBK neophodno je redovito mjeriti krvni tlak.

Za dobar ishod bolesnika najvažnije je čim ranije prepoznati SBK i odmah započeti liječenje primjenom ACEi (15). Cilj liječenja je čim ranije postizanje i održavanje normotenzije. Ako ni primjenom maksimalnih

doza ACEi nije postignuta normalizacija krvnog tlaka primjenjuju se i ostali antihipertenzivi: blokatori kalcij-skih kanala, nitrati ili drugi vazodilatatori (16). U bolesnika sa SBK primjena glukokortikoida je kontraindicirana, a imunosupresivni lijekovi kao i plazmafereza su neučinkoviti. Liječenje dijalizom (kadkad ograničenog trajanja do 2 godine od početka SBK) potrebno je u više od 50% bolesnika sa SBK (17). Odluka o eventualnoj transplantaciji bubrega donosi se nakon dvije godine od početka liječenja dijalizom (17).

Profilaktička primjena ACEi i dalje je predmetom rasprave s obzirom na činjenicu da je u nekih bolesnika i tijekom primjene ACEi nastala sklerodermijska bubrežna kriza.

Do otkrića ACEi, sklerodermijska bubrežna kriza bila je smrtonosna komplikacija u bolesnika sa SSc.

Prognoza ovih bolesnika primjenom ACEi je značajno bolja premda i dalje 39% do 50% bolesnika ima lošu prognozu, uključujući trajnu dijalizu i smrt. Rano prepoznavanje SBK i liječenje primjenom ACEi od izuzetne je važnosti, no očito, zbog i dalje visokog mortaliteta, nedovoljno (14).

Zaključno treba naglasiti da je u današnje vrijeme, SBK rijetka, ali i dalje izuzetno ozbiljna komplikacija SSc. Primjena GK, nefrotoksičnih lijekova kao i hipovolemija mogu pogodovati nastanku SBK. Treba istaći da je izuzetno važno bolesnicima sa SSc, a posebice onima s rizičnim čimbenicima za nastanak SBK, redovito mjeriti krvni tlak, a da je za dobar ishod SBK neobično važno čim ranije prepoznati i započeti liječenje SBK primjenom ACEi uz, ako je potrebno, dodatak i drugih antihipertenziva.

Literatura

1. Tuffanelli DL, Winkleman RK. Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-71.
2. Strehlow D, Korn JH. Biology of the scleroderma fibroblast. *Curr Opin Rheum* 1998;10:572-8.
3. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A311-8.
4. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1129-37.
5. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:366-71.
6. Moore, Sheehan H. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1 1952;(ii):68-70.
7. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.
8. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-333.
9. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-1134.
10. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-78.
11. Kovalchik MT, Guggenheim SJ. The kidney in progressive systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Int Med* 1978;89:881-7.
12. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M. i dr. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110-6.
13. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984;76:779-86.
14. Mouthon L, Berezne A, Bussone G, Noel LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma Renal Crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009 DOI 10.1007/s12016-009-8191-5.
15. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-357.
16. Denton CP, Black CM. Scleroderma - clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:271-290.
17. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944.

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

ZAHVAĆANJE PROBAVNOG SUSTAVA U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

GASTROINTESTINAL CHANGES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Branimir Anić

Sažetak

U radu je prikazano zahvaćanje probavnog sustava u bolesnika sa sustavnom sklerozom.

Ključne riječi

sustavna skleroza, probavni sustav

Summary

Gastrointestinal changes in patients with systemic sclerosis are presented.

Keywords

systemic sclerosis, gastrointestinal changes

Sustavnu sklerozu kao klinički entitet odlikuju tri značajke: 1. proces fibroziranja kože i unutarnjih organa, 2. vaskulopatija neupalne naravi u malim krvnim žilama te 3. specifična autoantitijela koja nisu patogena, ali dobro koreliraju s prognozom pojedinog bolesnika (1,2). Kada se pomisli na bolesnika s tipičnom kliničkom slikom sustavne skleroze, najčešće se pomišlja na bolesnika s Raynaudovim fenomenom na prstima ruku te izraženim kožnim promjenama na licu i rukama, odnosno na bolesnika koji ima afekciju pluća i posljedičnu plućnu hipertenziju s kardiopatijom ili pak na bolesnika sa znakovima afekcije bubrega i tipičnom renalnom krizom. Iako su izrazito česte u bolesnika sa sustavnom sklerozom, promjene probavnog sustava nerijetko se ne doživljavaju kao tipična očitovanja bolesti. Simptomi i znakovi afekcije probavnog sustava nerijetko su zanezarenjeni i neopravdano potisnuti u drugi plan. Dokazano je da problemi povezani sa zahvaćanjem probavnog sustava bolešću imaju bitan utjecaj na kakvoću života i opće zdravstveno stanje bolesnika sa sustavnom sklerozom (3,4).

Probavne tegobe prisutne su u velike većine bolesnika sa sustavnom sklerozom (1,2,4). Dapače, može se reći da je neki oblik probavnih tegoba prisutan u

svih bolesnika sa sustavnom sklerozom. Zahvaćanje probavnog sustava prvo je kliničko očitovanje nevezano uz Raynaudov sindrom (1). Ne postoji određeno predilekcijsko mjesto za razvoj promjena u sustavnoj sklerozici. No, ezofagealne promjene prisutne su u 75-90% bolesnika sa sustavnom sklerozom, a otprilike 2/3 bolesnika imaju klinički manifestne smetnje (4). Najčešće je riječ o disfagiji kao odrazu oslabljenog motiliteta jednjaka. One se očituju otežanim gutanjem i prolaskom suhe hrane te osjećajem retrosternalnog pritiska, pečenjem i žgaravicom zbog regurgitacije kiselog želučanog sadržaja. Prolazak sadržaja kroz cijelu probavnu cijev je znatno usporen, a bolesnici su često opstipirani uz moguć razvoj slike intestinalne pseudoopstrukcije. Bolesnici gube na težini zbog postupnog razvoja sindroma malapsorpcije kao posljedice afekcije tankog crijeva bolešću. U manjem broju bolesnika uočena je afekcija jetre, obično je to u bolesnika s kliničkom slikom preklapanja ograničenog kožnog oblika bolesti s primarnom bilijarnom cirozom i antimitohondrijskim protutijelima u serumu (1,2,4,5).

Histološke promjene tipične za sustavnu sklerozu mogu se uočiti praktično u svim dijelovima probavne cijevi iako su najčešće uočljive u jednjaku (75-90% bo-

doc.dr.sc. Branimir Anić

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

lesnika) (1,4). Promjene crijeva u osnovi su slične kožnim promjenama. Karakteristično je fibroziranje lamine proprije, submukoze i mišićnog sloja (svaki dio probavne cijevi u kojem postoji sloj glatkih mišića može biti zahvaćen!). Uz fibrozu uočljivo je perivaskularno nakupljanje upalnih stanica. U donjim dijelovima jednjaka nalaze se ulceracije, ožiljci te posljedične strikture jednjaka koje dodatno otežavaju pasažu. Moguć je razvoj Barretovog jednjaka s metaplazijom zbog obilnog refluksa želučanog sadržaja. Histološke promjene uzrokuju poremećaj motiliteta, odnosno usporenu peristaltiku probavne cijevi. U debelom crijevu tipičan je razvoj divertikula s velikim ulaznim otvorom kao posljedica fibroze, atrofije i usporene peristaltike (5,6).

Promjene probavnog sustava mogu se uočiti već na njegovu početku. Naime, u bolesnika sa sustavnom sklerozom česta je mikrostomija zbog fibroziranja kože lica oko usta koja pridonosi pticolikom izgledu lica (eng. *bird-like face*). Moguća je atrofija i skraćenje frenuluma jezika zbog fibroze. Neki bolesnici imaju dodatne tegobe zbog sekundarnog sika sindroma (za razliku od bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom u biop-tatu slinovnica nema upalnog infiltrata) (1,5,6).

Kao što je već naglašeno, jednjak je najčešće zahvaćen dio probavne cijevi. Promjene se mogu verificirati u do 90% bolesnika iako samo polovica ima klinički manifestne tegobe. Akt gutanja najčešće nije poremećen, osim uz izrazitu suhoću sluznice zbog atrofije slinovnica (4). Proksimalni dio jednjaka uglavnom nije zahvaćen za razliku od distalne 2/3. Klinički se afekcija jednjaka očituje kao disfagija, osjećaj pritiska retrosternalno (osobito nakon jela), osjećaj brzog zasićenja hranom i ponekad suhim podražajnim kašljem. U bolesnika s afekcijom ezofagogastričnog sfinktera razvija se refluksna bolest, a u slučajevima kroničnog refluksa metaplazija i Barretov jednjak. Nije posve jasno je li u bolesnika sa sustavnom sklerozom povećana incidencija malignoma povezanih s Barretovim jednjakom. Dijagnostička obrada bolesnika u kojih se sumnja na ezofagealnu afekciju prvenstveno uključuje kontrastni radiogram jednjaka koji jasno može pokazati poremećaj motiliteta u donje 2/3 jednjaka, proširenje lumena te strikture u distalnom dijelu. Radiogrami jednjaka često se nadopunjuju s kompjuteriziranom tomografijom toraksa. Uz radiograme nerijetko je potrebno primijeniti gornju endoskopiju probavne cijevi koja uz dijagnostičke namjene može imati terapijsku namjenu (dilatacija postupalnih striktura jednjaka). U dijagnostičkoj obradi rabe se i manometrija te pH-metrija (1,5,6).

Znakovi zahvaćanja želuca sustavnom sklerozom jesu rani osjećaj sitosti nakon obroka, nadutost, mučnina i povraćanje. Zbog nadutosti i težine u gornjem dijelu trbuha bolesnici izbjegavaju obroke što rezultira gubitkom težine i anoreksijom. Promjene mikrovaskulature sluznice

uzrokovane sustavnom sklerozom rezultiraju čestim krvarenjima i razvojem anemičnog sindroma. Dijagnostičko dokazivanje zahvaćanja želuca bolešću uglavnom se svodi na endoskopiju kojom se vizualiziraju sluzničke promjene te uzimaju bioptički uzroci za histološku verifikaciju promjena. Endoskopski nalaz sluznice želuca i izgledom "poput lubenice" tipičan je nalaz za sustavnu sklerozu, a posljedica je vaskularnih promjena sluznice (razvoja teleangiektazija u antrumu želuca) (1,5,6).

Usporena peristaltika tankog i debelog crijeva glavni je funkcionalni poremećaj crijeva u sustavnoj sklerozu (1). Zbog poremećaja motiliteta bolesnici imaju osjećaj nadutosti i mučnine koji su ponekad praćeni povraćanjem. U jednom dijelu bolesnika poremećaji motiliteta probavne cijevi klinički rezultiraju izmjeničnom konstipacijom i proljevima. Uzrok proljeva je poremećaj crijevnog flore zbog usporene peristaltike. Dismotilitet probavne cijevi nerijetko uzrokuje pseudoopstrukciju i sliku paralitičkog ileusa. U debelom je crijevu za sustavnu sklerozu tipičan razvoj divertikula sa širokim ulaznim otvorom uz moguće uobičajene komplikacije divertikuloze crijeva. Poseban, uglavnom zanemaren, problem je anorektalna afekcija bolešću s gubitkom tonusa sfinktera, posljedičnom inkontinencijom i mogućim prolapsom završnog dijela crijeva. Često je potrebno postaviti izravno pitanje bolesniku da bi i on postao svjestan poteškoće koju dotad nije povezivao sa sustavnom sklerozom (1,3,7). U bolesnika koji dugo boluju od sustavne skleroze fibroza i vaskulopatija crijeva uz dismotilitet i poremećaj crijevnog flore uzrokuju postupni razvoj sindroma malapsorpcije. Bolesnici zbog subjektivnih tegoba smanjuju obroke, gube na težini i postupno razvijaju sve metaboličke poremećaje povezane s malapsorpcijom (1,2,5,6).

Temeljna dijagnostička pretraga za procjenu stanja tankog crijeva je radiografska kontrastna metoda - pasaža crijeva kojom se dobro mogu uočiti promjene motiliteta probavne cijevi te grube sluzničke promjene. Enteroskopija se primjenjuje prvenstveno radi dobivanja bioptičkih uzoraka. Obrada debelog crijeva uglavnom se provodi endoskopski (kolonoskopija s ileoskopijom) i radiološki (irigografija) (1,2). Uz ostale morfološke i funkcijske biokemijske pretrage temeljna pretraga u dijagnostici malapsorpcije i dalje jest kvantifikacija sadržaja masti u trodnevnom uzorku stolice (1,7).

Ne postoji univerzalni lijek koji bi uspješno liječio sva očitovanja sustavne skleroze. Ako se pak analiza terapijskih postupaka ograniči samo na zbrinjavanje gastrointestinalnih očitovanja bolesti jasno se može razabrati da su simptomatske mjere temelj liječenja (1,2,7). Higijensko-dijetske mjere poput uzimanja više manjih obroka (umjesto manjeg broja obilnijih obroka), izbjegavanje vodoravnog položaja neposredno nakon obroka, redovita i dosljedna higijena usne šupljine ili presta-

nak pušenja bitno pridonose ublažavanju subjektivnih tegoba. Tegobe uzrokovane hiperaciditetom uspješno se mogu suzbiti inhibitorima protonске crpke, a dismotilitetne tegobe mogu se ublažiti primjenom metoklopramida pola sata prije većih obroka. Liječenje poremećaja bakterijske flore sastoji se u primjeni antibiotika širokog spektra. Striktura jednjaka mogu se ispravljati endoskopski, a endoskopski uočene teleangiektazije mogu

se odmah fotokoagulirati da bi se spriječilo kasnije krvarenje (okultno ili manifestno) (2,7).

U situaciji kada ne postoji stvarno djelotvorno etiološko liječenje sustavne skleroze, važnost prepoznavanja tegoba i pravodobnog uočavanja promjena probavnog sustava te dosljednog provođenja mjera simptomatske terapije presudna je za održavanje kakvoće života bolesnika.

Literatura

1. Bolster MB, Silver RM. Clinical features of systemic sclerosis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2008:1375-85.
2. Anić B. Sustavna skleroza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1390-2.
3. Nietert PJ. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005;32:51-57.
4. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA. i sur. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S15-18.
5. White BA. Systemic sclerosis and related syndromes - epidemiology, pathology & pathogenesis. U: *Primer on the rheumatic diseases*. 11. izd. Atlanta: Arthritis Foundation. 1997:263.
6. Smith EA, Kahale B. Systemic sclerosis: etiology and pathogenesis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2008: 1389.
7. Denton CP, Black CM. Management of systemic sclerosis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2008:1415-30.

Klinički odjel za imunologiju i alergologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

DIGITALNE ULCERACIJE U SISTEMSKOJ SKLEROZI DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Višnja Prus

Sažetak

Digitalne ulceracije opisuju se u više od 50% oboljelih s lokaliziranom i sistemskom sklerozom. Teška su komplikacija bolesti koja izrazito narušava kvalitetu života bolesnika zbog intenzivne boli, poremećene funkcije, sklonosti lokalnim infekcijama, a u teškim slučajevima i gangrenama, te amputacijama. Posljedica

su vaskulopatije i angiopatije koje u konačnici dovode do obliteracije digitalnih arterija i ishemije tkiva. Liječe se nefarmakološkim postupcima i primjenom farmakoloških pripravaka. Rana dijagnoza bolesti u pretkliničkoj fazi omogućila bi preventivno liječenje dok nastala oštećenja nisu ireverzibilna.

Ključne riječi

digitalne ulceracije, sistemska skleroza, Raynaudov fenomen

Summary

Digital ulcers occur in up to 50% of patients with limited or diffuse systemic sclerosis. The lesions are extremely painful leading to substantial functional disability, local infection susceptibility and can escalate to gangrene and amputation. Underlying vasculopathy and an-

giopathy cause obliteration of digital arteries and ischemic tissue changes. Management of digital ulcers includes non-pharmacological and pharmacological modalities. Early diagnosis in preclinical phase would enable preventive treatment prior to irreversible changes.

Keywords

digital ulcers, systemic sclerosis, Raynaud phenome

Uvod

Sistemska skleroza (SSc) rijetka je autoimuna bolest vezivnog tkiva šarolike kliničke slike i kompleksne patogeneze s najvišim specifičnim mortalitetom među bolestima vezivnog tkiva (1,2). Karakterizira je rana generalizirana mikroangiopatija, a u konačnici sistemska fibroza (3). U patogenezi bolesti ključno je oštećenje endotela, autoimuna reakcija i odlaganje izvanstaničnog matriksa od strane aktiviranih fibroblasta (4). Nerijetko se kasno dijagnosticira kada su već nastupila trajna

oštećenja tkiva. U ranoj fazi bolesti javlja se Raynaudov fenomen koji uz pozitivan nalaz autoprostatitijela i karakterističan nalaz kapilaroskopije sugerira ranu sistemska sklerozu, odnosno "presklerozu" (4). Nema ujednačenih i definiranih kriterija za ranu fazu bolesti pa se propušta mogućnost ranog terapijskog djelovanja (5). Rezultati kasnijeg liječenja već nastalih digitalnih ulceracija su skromni. Ohrabruje učinak antagonista receptora endotelina na sprječavanju pojave novih ulceracija (4).

Raynaudov fenomen

Raynaudov fenomen (RP) karakteriziraju intermitentne bilateralne atake ishemije prstiju (6). Nastaje kao posljedica okluzije, odnosno vazospazma digitalnih arterija izazvanog izlaganjem hladnoći ili uslijed emocionalnog stresa, a prolazi zagrijavanjem. Očituje

se lokalnim bljedilom, cijanozom, boli, gubitkom osjeta ili osjećajem žarenja (7). U više od 95% bolesnika sa sistemskom sklerozom kao prvi znak bolest navodi se Raynaudov fenomen. Čest je i u drugim kolagenozama, a javlja se i u 3-5% zdravih osoba u općoj populaciji. Po-

Višnja Prus, dr.med.

Klinički odjel za imunologiju i alergologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

java Raynaudovog fenomena prethodi pojavnosti ograničene skleroderrije oko 5 godina, a 1,9 godina pret-

hodi sistemskoj sklerozi (8). U ranoj fazi bolesti praćen je obično oticanjem prstiju uz zatezanje kože.

Kapilaroskopija

Kapilaroskopija je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se mogu vidjeti već rane promjene u mikrovaskulaturi ležišta nokta. Najčešće se koristi tehnika mikroskopiranja mikroskopom širokog polja ili videokapilaroskopija (9).

Kapilaroskopijom se razlikuje primarni od sekundarnog RP prema patognomoničnim promjenama vaskulature (formiranje megakapilara, prisutna neovaskularizacija, gubitak kapilara uz avaskularna područja) (10).

Mikrovaskularne promjene klasificiraju se u 3 različita definirana stupnja koji uključuju rane promjene u SSc (megakapilare, kapilarne hemoragije, a bez gubitka kapilara), aktivni stupanj (umnažanje gigantnih kapila-

ra, brojne hemoragije, oštećena kapilarna mreža), kasni stadij (uznapredovale promjene uz brojne avaskularne areale) (11).

Treba pregledati svih 10 noktiju na rukama uz raniju aklimatizaciju na sobnoj temperaturi od 20-22 stupnja C tijekom 15-20 minuta. Preporuča se pregled ponoviti 2-3 puta tijekom vremena. Ukoliko sa nalaz kapilaroskopije uvrsti u ACR kriterije za ograničenu, ranu SSc osjetljivost se penje s 33,6% na 82,9% (4,12).

Uz kapilaroskopiju koriste se u dijagnostici mikrovaskularnih poremećaja i druge metode: optičke metode - spektroskopija, UZV i duplex UZV, laser Doppler, termografija, pletizmografija i druge (13,14).

Digitalne ulceracije

Digitalne ulceracije (DU) teška su komplikacija SSc koje se javljaju u više od 50% oboljelih (15,16). Definiraju se kao nekrotične lezije distalnih falangi prstiju (1,16).

U prvoj fazi bolesti javljaju se obično površne ragađe koje zaraštavaju trofičkim ožiljcima poglavito na jagodicama prstiju. U većine s napredovanjem bolesti nastaju dublje bolne ulceracije sa sklonošću infekcijama, dok se u težim slučajevima razvijaju gangrenozne

promjene do amputacija i autoamputacija distalnih falangi. Nastaju kao posljedica kronične ishemije tkiva. Mogu zahvatiti epidermis, dermis, subkutane strukture, a u težim oblicima lokalno mišićno tkivo i kost. Ne postoji jedinstvena klasifikacija oštećenja. Prema stupnju oštećenja obično se dijele na DPS (digital pitting scar), digitalne ulceracije, kalcinozu i gangrenu. Evaluacija i procjena stupnja oštećenja važna je i za randomizaciju pri provođenju studija (16).

Patogeneza

U podlozi razvoju digitalnih ulceracija nalazi se kompleksna vaskularna patogeneza (4). Sistemsku sklerozu karakterizira rana generalizirana mikroangiopatija. Inicijalni događaj u razvoju SSc čini ozljeda vaskularnog epitela nakon koje dolazi do aktivacije i migracije T limfocita te stvaranja proinflammatoryh citokina i faktora rasta koji potiču kemotaksiju fibroblasta u stijenku krvne žile te transdiferencijaciju fibroblasta i stanica glatke muskulatu-

re u miofibroblaste. Posljedica navedenih procesa je fibroza i odlaganje kolagena u stijenku krvne žile. Poremećena je vaskulogeneza i angiogeneza u kojoj jednu od ključnih uloga ima endotelin-1 (kojeg sintetizira vaskularni epitel, a jedan je od najjačih vazokonstriktora u organizmu), uz oksidativni stres s posljedičnom aktivacijom trombocita i trombozama digitalnih arterija. Kao krajnji rezultat javlja se ishemija i ireverzibilno oštećenje tkiva (17,18,19).

Liječenje

Liječenje se temelji na kupiranju boli, sustavnom djelovanju u liječenju SSc i vazodilataciji te lokalnom liječenju s primjenom topičkih pripravaka.

Cilj liječenja bio bi spriječiti nastanak novih i cijeljenje postojećih digitalnih ulceracija. U prevenciji nastanka koriste se nefarmakološki postupci: sprječavanje ozljeđivanja i izbjegavanje traume, izbjegavanje čimbenika koji uzrokuju vazokonstrikciju, korištenje okluzivnih i topičkih hidrokolooidnih sredstava.

Od farmakoloških pripravaka sa sistemskim djelovanjem u liječenju već nastalih DU koriste se uobičajeno kao prvi lijekovi izbora: blokatori kalcijevih kanala, alfa-adrenergički inhibitori, ACE inhibitori, ARB-ovi (blokatori angiotenzin II receptora), nitopripravci, a u

aktivnih DU i rezistentnih na primjenjenu terapiju: antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori fosfodiesteraze i prostanoidi (20). U liječenju se primjenjuju analgetici, antibiotici, te antioksidansi. Koristi se i liječenje u hiperbaričnoj komori, primjenjuju se i neurološke blokade, te kirurški zahvati (digitalne simpatektomije, arterijske adventektomije, amputacije i dr.).

Za uspješnost liječenja nužan je multidisciplinarni pristup i suradnja bolesnika kao preduvjet prevencije mogućih komplikacija.

Bosentan

U prevenciji nastanka novih DU za sada se jedino uspješnim u provedenim studijama pokazao antagonist endotelinskog receptora bosentan (21).

Iloprost

Brojna ispitivanja s i.v. primjenom iloprosta (sintetski prostaciklin) pokazuju pozitivan trapijski učinak (rjeđa pojavnost ishemičkih ataka, inhibicija agregacije trombocita, utjecaj na remodelaciju vaskulature) (22).

Literatura

1. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:1-15.
2. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Clement M. et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2-10.
3. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-67.
4. Guidicci S, Distler O, Distler JHW, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc - implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology* 2008;Supl V:18-20.
5. LeRoy EC, Medsger TA. Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.
6. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A. et al. Differentiation of primary and secondary Raynaud's disease by carotid arterial stiffness. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:336-341.
7. DeAngelis R, Del Medico R, Blasetti P. et al. Raynaud's phenomenon: clinical spectrum of 118 patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:279-284.
8. Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E. et al. Long-term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:343-347.
9. Cutolo M, Grass, W, Matucci Cerinic M. Capillaroscopy and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2003;46:3023-7.
10. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl, et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:2102-3.
11. Cutolo M, Matucci-Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:663-5.
12. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N. et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:754-7.
13. Clark S, Dunn G, Moore T. et al. Comparison of thermography and laser Doppler imaging in the

Sildenafil

Studije s primjenom sildenafil (inhibitor fosfodiesteraze, PDE-5 inhibitor) daju ohrabrujuće rezultate, osobito povoljnim djelovanjem na RP, iako su ispitivanja provedena na relativno malom broju bolesnika (23).

- assessment of Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res* 2003; 66:73-76.
14. Kanetaka T, Komiyama T, Onozuka A. et al. Laser Doppler skin perfusion pressure in the assessment of Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:414-416.
15. Martinović Kaliterna D, Radić M, Perković D, Marasović Krstulović D, Pavić A, Matić K. Prevalence and disease characteristics of systemic sclerosis in Split - Dalmatia county in southern Croatia. *Rheumatology* 2009;27(5):713.
16. Amanzi L, Brachi F, Fiori G, Galluccio G. et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology* 2010;49(7):1374-1382.
17. Kontinen YT, Mackiewicz Z, Ruuttila P. et al. Vascular damage and lack of angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Rheumatol* 2003;22:196-202.
18. Mattuci-Cerinic M, Valentinie G, Sorano GG. et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:285-295.
19. Schlez A, Kittel M, Braun S. et al. Endothelium-dependent regulation of cutaneous microcirculation in patients with systemic scleroderma. *J Invest Dermatol* 2003;120:332-334.
20. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L. et al. EULAR/EU-STAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.
21. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, Hugl B, Reider D, Reider N. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynauds phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomised, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology* 2010;49(3):583-587.
22. Zulian F, Corona F, Gerloni V. et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue. *Rheumatology (Oxford)* 2003;43:229-233.
23. Rosenkratz S, Diet F, Weibrauch J. et al. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the Raynaud phenomenon. *Ann Med* 2003;139:871-873.

Department of Rheumatology and Immunology ♦ Clinical Center
Medical School ♦ University of Pécs ♦ Szigetű út 12. ♦ H-7624 Pécs ♦ Hungary

CLINICAL CHARACTERISTICS OF SCLERODERMA-LIKE DISORDERS

KLINIČKE KARAKTERISTIKE SKLERODERMI SLIČNIH POREMEĆAJA

Laszlo Czirják

Systemic sclerosis (SSc) is characterized by vascular abnormalities, fibrosis, inflammatory changes, and late stage tissue atrophy of the skin and several internal organs. In scleroderma-like disorders the distribution/characteristics of skin involvement is different. The skin involvement of the acral regions including digits is usually missing. Lack of Raynaud's phenomenon, and scleroderma-specific antinuclear antibodies are also indicators of a possible presence of a scleroderma-like disorder. Scleroderma capillary pattern with the presence of capillary dropout and giant capillaries on nailfold capillaroscopy is also missing. With a few exceptions, the typical internal organ manifestations characteristic of SSc are not usually present. The characteristics of the skin involvement including a nodular or orange peel appearance can also be a distinguishing feature. In contrast to idiopathic scleroderma, the underlying tissues can also be affected in the scleroderma-like diseases. For differential diagnosis, skin biopsy and biopsy of the deeper layers including fascia and muscle is almost always required, although histology may not always allow a differentiation between SSc and a scleroderma-like disorder, therefore the diagnosis is often based on the distribution and quality of cutaneous involvement and other accompanying clinical features.

Scleroderma-like disorders include diseases with mucin deposition (scleromyxedema, scleredema). Some disorders are characterized by eosinophilia (eosinophil-

ic fasciitis), metabolic/biochemical abnormalities (porphyria, diabetes), or endocrine abnormalities (POEMS syndrome, hypo/hyperthyroidism). Chronic graft-versus host disease (cGVHD) may also show scleroderma-like skin changes.

Scleroderma-like disorders can be provoked by certain drugs or chemicals (cytostatics, silica, solvents), and also by physical injury (trauma, vibration stress, radiation). Exposure to Gadolinium-containing contrast material combined with kidney abnormalities can cause a recently recognized, severe scleroderma-like disorder (nephrogenic systemic fibrosis). Inherited progeroid syndromes with early ageing (Werner's syndrome), and a large heterogeneous group of hereditary disorders with either skin thickening (stiff skin syndrome) or skin atrophy/tightening (acrogeria, atrophoderma Pasini-Pierini) should also be taken in consideration in the differential diagnosis of scleroderma-like disorders. Some disorders show papular-nodular skin changes with or without dermal deposition of materials (amyloid, mucin deposition; fibroblastic rheumatism). Certain scleroderma-like disease can be accompanied with monoclonal gammopathy (scleromyxedema, POEMS syndrome). These categories are not mutually exclusive, because the remarkably different scleroderma-like diseases often show overlapping features. The differential diagnosis between idiopathic scleroderma forms and scleroderma-like disorders is important because of the different therapeutical consequences.

Keywords

systemic sclerosis, scleroderma-like disorders, clinical picture

Institute of Rheumatology ♦ School of Medicine
University of Belgrade ♦ Dr. Subotića 8 ♦ 11000 Belgrade ♦ Serbia

CAPILLAROSCOPY AS A PROGNOSTIC TOOL FOR THE DEVELOPMENT OF CONNECTIVE TISSUE DISEASE IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON

KAPILAROSKOPIJA KAO PROGNOŠTIČKO ORUĐE RAZVOJA BOLESTI VEZIVNOG TKIVA U BOLESNIKA S RAYNAUDOVIM FENOMENOM

Nemanja Damjanov ♦ Slavica Pavlov-Dolijanović ♦ Maja Zlatanović

Nailfold capillaroscopy (NC) is a non-invasive, useful, easy to perform and repeatable imaging method for the in vivo observation of small blood vessels in the skin, and analysis of microvascular abnormalities in rheumatic diseases (1,2,3). Major role of NC in rheumatic diseases is to predict the future development of the connective tissue disease (CTD) in subjects with Raynaud's phenomenon (RP (4,5,6,7,8,9).

Raynaud's phenomenon (RP) is a condition resulting in episodic discoloration of the fingers and/or the toes triggered by cold or emotional stress. Abnormal spasm of the blood vessels causes a diminished blood supply to the local tissues and results in paleness, followed by cyanosis and hyperemia of the digits. RP can be of unknown cause ("primary" RP), or connected to a number of different diseases ("secondary" RP), among which are some connective tissue diseases (CTDs). Associated connective tissue disease (CTD) could develop in 3%, up to 49% of patients with RP during the follow up (5). Early detection of CTD in subjects with RP is crucial for early treatment. Nailfold capillaroscopy (NC) is considered one of the very important methods to screen subjects with RP for future development of CTD (4,5,6,7,8,9). It is proven to be helpful in the early differential diagnosis of RP (4,5,6,7,8,9), but additional long-term follow up studies assessing the validity of NC in predicting the development of CTD in subjects with RP are still needed.

Typical NC microangiopathy changes, named "Scleroderma Pattern" (reduced number of capillary loops with so-called avascular areas, irregularly enlarged and giant capillaries, sometimes combined with microbleeding and ramified capillaries) could be seen in vast majority of patients with Systemic Sclerosis and scleroderma related disorders (8,10,11). The extent of NC ab-

normalities can correlate with pulmonary hypertension (11). Scleroderma pattern (SD pattern) of microangiopathy, seen by NC in subjects with RP, could predict future development of CTD (5,8,9).

We have been following group of 3035 pts with RP (2702 female and 333 male) patients (pts) with RP (12,13), assessing the prognostic value of SD pattern of NC microangiopathy for the development of CTD. If a patient with RP developed CTD during the follow up period of at least 1 year, we have been taking in to analysis only his NC examination finding from the examination that took place at least 6 months before the CTD was diagnosed.

At the end of 1-10 years follow-up period, 1129/3035 (37,2%) pts had secondary RP, and among them 11 different CTDs were recorded. During the follow up 363 (11.96%) pts have been diagnosed as having undifferentiated CTD (UCTD, 263 (8.66%) pts had systemic sclerosis (SSc), 143 (4.4%) pts had systemic lupus erythematosus (SEL), 106 (3,5%) pts had rheumatoid arthritis (RA), 102 (3.4%) pts had Sjögren's syndrome (SS), 61 (2,01%) pts had overlap syndrome (OS) with some signs of SSc. Rare diseases in this large group of patients with RP (less than 1% of pts in each group) were systemic vasculitides, polymyositis/dermatomyositis (PM/DM), mixed connective tissue disease (MCTD), primary antiphospholipid syndrome (APs), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis.

All pts with PsA, APs, and about 90% of pts with primary RP (94%), RA (93%), UCTD (91%), SEL (90%), systemic vasculitides (90%), SS (89%) had normal or nonspecific NC finding. On the contrary, almost all (246/263 - 94%) pts with SSc had SD pattern of microangiopathy. Less frequently, SD pattern of capillary changes were found in 28/61 (46%) pts with OS, 9/24

prof.dr. Nemanja Damjanov
Institute of Rheumatology ♦ School of Medicine
University of Belgrade ♦ Dr. Subotića 8 ♦ 11000 Belgrade ♦ Serbia
e-mail: nemanjadamjanov@yahoo.com

(37%) pts with MCTD, 7/26 (27%) pts with PM/DM. All these NC findings have been recorded at least 6 months before the patient full-filled the criteria for the diagnosis of UCTD of particular CTD.

SD pattern of NC finding significantly correlated with future development of SSc in subjects with primary RP ($p < 0,001$ - χ^2 test) with Sensitivity 94%, Specificity 92%, Positive Predictive Value 52%, Negative Predictive Value 99%, and Odds Ratio (OR) 163. Beside extremely high OR for the future development of SSc in subjects with RP having SD pattern of NC finding, OR higher than 1 was also calculated for pts with OS and signs of SSc (OR 4,83), pts with MCTD (OR 3,30) and pts with PM/DM (OR 2,02).

Our prospective study of 3035 pts with RP showed high rate of development of CTD (37,2% of pts) during the follow up period of 1-10 years. Eleventh differ-

ent CTDs were developed during the follow up period, most frequently being the systemic sclerosis. Normal capillaries or nonspecific capillary changes were predominantly seen in patients with primary RP, and in pts who developed UCTD, Sjögren's syndrome, SEL, RA, Systemic vasculitides, Psoriatic arthritis, and primary antiphospholipid syndrome.

SD pattern of capillary changes found during the examination of patients with RP as only detectable medical problem, was highly significant prognostic factor for future development of SSc, and less significant for future development of overlap syndrome with signs of SSc, PM/DM and MCTD.

Nailfold capillaroscopy is a useful method for detection of patients with high risk of future development of systemic sclerosis and overlap syndromes with signs of systemic sclerosis.

Keywords

capillaroscopy, connective tissue disease, Raynaud's phenomenon

Literature

1. Maricq HR, Leroy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973 Sep-Oct; 16(5):619-28.
2. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 Jun; 19(3):437-52.
3. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA. et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):183-189.
4. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3023-3030.
5. Maricq HR, Weinberg AB, LeRoy EC. Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1982;9:289-291.
6. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, Le Roy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983 Jul-Sep;1(3):195-205.
7. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME. et al. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(6):1093-1108.
8. Damjanov N, Pavlov S, Radosavljevic V. et al. Prognostic significance of capillaroscopic findings in subjects with Raynaud phenomenon. *Acta Rheumatol Belgradensia* 1998;28:12-17.
9. Meli M, Gityelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006;25:153-158.
10. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 1976;61:862-870.
11. Ohtsuka T, Hasegawa A, Nakano A. et al. Nailfold abnormality and pulmonary hypertension in Systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1997 Feb;36(2):116-22.
12. Pavlov Dolijanović S, Damjanov N, Đurović N, Gavrilov N, Marčetić D, Stojanović R, Terek M. Prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon - a follow up study of 3035 patients. *EULAR* 2008, Paris, OP-0186, 107.
13. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Zlatanovic M, Marcetic D, Stojanovic R. The prognostic value of scleroderma pattern capillary changes and antinuclear antibodies for the development of systemic sclerosis - a follow-up study of 1805 patients with raynaud's phenomenon. *EULAR* 2010, Rim, (op0189)

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice
Trg slobode 1 ♦ 42223 Varaždinske Toplice

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

USPOREDBA UČINKOVITOSTI TERAPIJSKIH VJEŽBI NA SUHOM S VJEŽBAMA U VODI NA STUPANJ BOLI I ONESPOSOBLJENOSTI ZBOG BOLI U BOLESNIKA S KRONIČNOM KRIŽOBOLJOM

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC EXERCISE ON DRY LAND AND EXERCISES IN THE WATER ON THE DEGREE OF PAIN AND DISABILITY DUE TO PAIN IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN

Vesna Budišin¹ ♦ Daria Vuger-Kovačić¹ ♦ Dragica Vrabec-Matković¹
Tomislav Nemčić² ♦ Simeon Grazio²

Terapija vježbanjem je široko korištena kao intervencija protiv bolova u bolesnika s kroničnom križoboljom. Cilj ove studije je bio procijeniti učinkovitost vježbi u vodi u odnosu na vježbe na suhom u odraslih bolesnika s kroničnom križoboljom prema jačini boli i stupnju onesposobljenosti zbog boli.

Sedamdeset i dva bolesnika (36 muškaraca dobi 48,42±9,60 godina i 36 žena dobi 48,81±6,44 godina) s kroničnom križoboljom (trajanje duže od 3 mjeseca) koji su provodili fizikalnu terapiju u specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju bili su uključeni u studiju. Trideset i šest bolesnika (polovica od svake skupine) vježbalo je po 3-tjednom standardiziranom programu za vježbe na suhom (u dvorani), dok je drugih 36 bolesnika provodilo vježbe po programu u vodi (u terapijskom bazenu). Obje skupine su nadgledane od strane fizioterapeuta. Svi su bolesnici bili tretirani elektroanalgetskom terapijom (TENS i interferentne struje) kao i ručnom masažom, dok doza čistih analgetika (paracetamol) i nesteroidnih antireumatika nije mijenjana tijekom perioda provođenja istraživanja. Procjena intenziteta boli učinjena je

na 100mm-skoj horizontalnoj vizualno-analognoj skali (VAS), stupanj onesposobljenosti zbog boli primjenom Indeksa onesposobljenosti zbog boli (PDI - Pain Disability Index). Evaluacija je provedena neposredno prije intervencije i nakon intervencije (3 tjedna).

Nije bilo razlika u početnim vrijednostima između dviju skupina. Poboljšanje u svim parametrima bilo je vidljivo na kraju terapije bez obzira na vrstu vježbe. Međutim, nađena je statistički značajno veće smanjenje jačine boli (VAS 50,69 vs. 60,00; p=0,002) i indeksa onesposobljenosti zbog boli (4,42 vs. 4,83; p=0,001) na kraju intervencije primjenom vježbi u vodi u odnosu na vježbe na suhom.

U našem uzorku bolesnika s kroničnom križoboljom koji su provodili terapijske vježbe na suhom ili u vodi, uz druge rehabilitacijske tretmane, nađeno je smanjenje jačine boli i smanjenje onesposobljenosti zbog boli u obje skupine, s tim da je učinak bio značajno bolji primjenom vježbi u vodi u odnosu na vježbe na suhom.

Ključne riječi: bol, kronična križobolja, rehabilitacija

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik ♦ Marije Terezije 13 ♦ 34551 Lipik

ODGOĐENA MIŠIĆNA REAKCIJA NA VJEŽBU - DOMS ILI/I BALNEOREAKCIJA? DELAYED ONSET OF MUSCLE SORENESS OR/AND BALNEOREACTION?

Senka Rendulić Slivar

U radu se razmatra tema o mogućoj preklapajućoj skupini simptoma DOMS-a (Delayed-Onset of Muscle Soreness) i balneoreakcije. Korištena je deskriptivna metoda, na osnovu empirije i eksperimentalnih radova.

Karakteristični simptomi DOMS-a su: odgođena mišićna bol koja ima najveći intenzitet 24-72 sata nakon ekscentrične kontrakcije (EK) mišića, a postepeno iščezava nakon 5-7 dana. Bol nije prisutna u mirovanju, javlja se na provocirajući vanjski podražaj u smislu pritiska, istezanja i kontrakcije, a najveća je u području mišićno-tetivnog prijelaza. Objektivno je smanjena jakost mišića, reduciran opseg kretnji (OK), a može biti prisutan lokalni edem, neuromuskularni poremećaji i zamor mišića već nakon niske frekvencije ponavljanja iste aktivnosti koja je dovela do DOMS-a. Balneoreakcija se javlja nakon 3-6 kupelji i/ili 3.-7. dan boravka u toplićama, dijelom u isto vrijeme kao i DOMS. Balneoreakcija se definira kao oblik reakcije organizma na stres izazvan primjenom prirodnih ljekovitih činitelja koji se moraju pažljivo dozirati - to je pojava općih i mjesnih promjena u ljudskom organizmu, a uz bol u bolesnim dijelovima tijela javljaju se umor, depresija, nesаница,

gubitak apetita. DOMS se razvija već u prva 24-48 sata nakon ekstremne EK, a intenzitet simptoma postepeno raste unutar 24-72 sata. Simptomi balneoreakcije su češći u osoba koje vježbaju u bazenu, a bolovi su izraženiji na rukama nego na nogama. To govori u prilog pretpostavci da je možda upravo DOMS, a na što je ukazao još Hough 1902. godine, uzrokom dijela simptoma koje pripisujemo pojavi balneoreakcije. Kasnije su istraživači opisali da su simptomi DOMS-a jači na gornjim ekstremitetima, nego na nogama. Oni ne moraju biti vezani za isključivo ekstremna opterećenja pri EK već se javljaju i nakon velikog broja ponavljanja EK s manjim opterećenjem kao u hidrokineziterapiji. Dostupno našim standardima, za dokazivanje DOMS-a, kao suspektnog zbivanja u sklopu balneoreakcije, moguće je praćenje enzima kreatin kinaze (CK) i mioglobina u krvi.

Potrebna su dalja istraživanja na ovom području praćenjem subjektivnih simptoma, kliničkih i laboratorijskih parametara u ispitanika koji javljaju simptome balneoreakcije kako bi se stručno i znanstveno rasvijetlila ova dilema.

Ključne riječi: DOMS, balneoreakcija

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju "Naftalan"
Omladinska 23a ♦ 10310 Ivanić Grad

MOGUĆNOSTI PRIMJENE NAFTALANA U REUMATOIDNOM ARTRITISU NAPHTALAN TREATMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Vlatka Matić ♦ Goran Maričić ♦ Melita Bahlen-Kramer

Nefarmakološko liječenje je sastavni dio kompleksnog liječenja reumatoidnog artritisa. Nefarmakološki postupci (fizikalna terapija) uključuju veliki broj modaliteta među kojima prirodni ljekoviti činitelji imaju značajnu ulogu.

Naftalan je zemno mineralno ulje dobiveno destilacijom naftenske nafte, iz koje se izdvajaju sterani, spojevi slični steroidnim hormonima i provitaminu D, pročišćeni i sigurni za primjenu. U svijetu su poznata dva nalazišta naftenske nafte od kojih je jedno u Ivanić Gradu. Karakteristike naftalana u Ivanić Gradu su slične onima naftalana iz Bakua (Azerbajdžan) s nešto ma-

njim postotkom sterana i aromatskih komponenti. Naftalan osim, općenito, mehaničkog i toplinskog učinka ima korisno djelovanje u upalnim reumatskim bolestima. Učinci naftalanoterapije najviše su ispitivani u psorijatičnom artritisu, atopičkom i psorijatičnom dermatitisu gdje je pokazano da utječe na smanjenje neovaskularizacije i broja CD3, CD4 i CD8 T stanica u epidermisu i dermisu. Kako T stanice imaju središnju ulogu u stanično mediiranoj imunosti može se očekivati i povoljan učinak naftalanoterapije u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, naftalan

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju "Daruvarske toplice"

Julijev park 1 ♦ 43500 Daruvar

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

MANUALNA MEDICINA U LIJEČENJU "LEZIJE GORNJEG MOTORNOG NEURONA" - PRIKAZ BOLESNIKA

MANUAL MEDICINE IN THE "UPPER MOTOR NEURON LESION TREATMENT" - CASE REPORT

Božidar Egić¹ ♦ Kristina Potočki²

Manualna je medicina stara koliko i čovjek. Pisane materijale o njenoj primjeni nalazimo u egipatskim papirusima. Hipokrat ju je koristio u svojoj praksi, a u svojim djelima piše: "U potrazi za uzrokom bolesti dobro gledaj kralježnicu". Svoju punu afirmaciju doživljava u zadnje vrijeme zahvaljujući znanstvenom pristupu i potvrdi.

U radu je prikazan 13 godišnji dječak s jakim bolovima u desnoj potkoljenici čiji uzrok brojnim dijagnostičkim postupcima nije pronađen. S obzirom na nalaz EMNG koji je ukazivao na promjene snage kontrakcije, izostanak relaksacije, facilitiran H-refleks visokih amplituda koji se ne iscrpljuje posumnjalo se na promjene gornjeg motornog neurona. Klinički je uočena lakša desnostrana hemipareza uz povišene MTR desno i upitan Babinski. Postavljena je dijagnoza: Lezija gornjeg motornog neurona, Lokalizirani spazam mišića desne potkoljenice, Lokalizirana distonija u opservaciji. U terapiju je uveden Karbamazepin 200 mg 1x na dan te se preporučilo davanje Botoxa u mišiće desne noge

koji su u spazmu. Nakon detaljnog pregleda tehnikama manualne medicine uočeni su poremećaji koji su mogli biti odgovorni za ovakav nalaz. Dodatne radiološke pretrage su potvrdile sumnju. Dječak je tretiran tehnikama manualne medicine nakon čega je nastupio potpuni prestanak tegoba.

Polje djelovanja manualne medicine je vrlo široko jer ona zastupa tezu o čovjeku kao anatomskoj i funkcionalnoj jedinki, u kojoj se poremećaj u jednom djelu organizma odražava i na druge dijelove, ali je intenzitet različit. Ovaj odrazeni poremećaj može biti toliko slab da ga ni sam bolesnik ne može primijetiti ali može biti i jako uočljiv tako da ga se otkriva već na prvi pogled.

Obzirom da se nepravilnim korištenjem može i naštetiti bolesniku primjena manualne medicine mora biti strogo indicirana, ciljana, stručna. Odluka o primjeni i sama primjena moraju se donijeti od strane dobro uvježbanog stručnjaka.

Ključne riječi: manualna medicina, gornji motorni neuron, liječenje

Specijalna bolnica za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Stubičke Toplice
Park Matije Gupca 2 ♦ 49244 Stubičke Toplice

PRIKAZ ULTRAZVUČNIH NALAZA I UČINKOVITOSTI FIZIKALNE TERAPIJE U BOLESNIKA SA SINDROMOM BOLNOG RAMENA

REVIEW OF ULTRASOUND FINDINGS AND THE EFFECTIVENESS OF PHYSICAL THERAPY IN PATIENTS WITH PAINFUL SHOULDER SYNDROME

Branko Markulinčić ♦ Sonja Muraja

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati ultrazvučne nalaze i učinkovitost fizikalne terapije u liječenju bolesnika sa sindromom bolnog ramena.

U svrhu ovog ispitivanja izdvojeno je 60 bolesnika (32 muškarca i 28 žena) čija je prosječna dob bila 52 godine. Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 17 dana. Prije početka liječenja u svih ispitanika učinjen je ultrazvučni pregled ramena aparatom Shimatzu 2200 i linearnom sondom frekvencije 8,5-10 MHz.

Bolesnici su provodili kineziterapiju uz prethodnu kriomasažu ramena i elektroterapiju interferentnim strujama frekvencije 100 Hz. Parametri praćenja bili su: opseg pokreta u ramenu mjeren u stupnjevima i funkcionalni indeks SPADI (Shoulder Pain and Disability Index). Sva mjerenja učinjena su prije početka i nakon završenog liječenja.

Najčešći ultrazvučni nalaz, utvrđen u 43 bolesnika, bio je osteoartritis akromioklavikularnog zgloba; u

35 ispitanika bio je udružen s tendinitisom duge glave m. biceps brachii, a u 8 bolesnika s kalcificirajućim tendinitisom m. supraspinatusa. U 11 bolesnika utvrđen je samo kalcificirajući tendinitis m. supraspinatusa, u 4 ispitanika subakromijalni burzitis, dok je u 2 bolesnika postojala kronična parcijalna ruptura m. supraspinatusa. Statističku analizu proveli smo t-testom. U svim promatranim parametrima uočeno je statistički značajno poboljšanje na razini značajnosti $p=0,001$.

Fizikalna terapija pokazala se vrlo učinkovitom u liječenju sindroma bolnog ramena. Dijagnostički ultrazvuk zbog svoje dostupnosti i mogućnosti oslikavanja mekotivnih struktura koristan je u planiranju liječenja. U bolesnika sa subakromijalnim burzitisom i parcijalnom rupturom m. supraspinatusa trajanje liječenja bilo je znatno produženo.

Ključne riječi: bolno rame, fizikalna terapija, UZ nalaz

- ¹Reumatološko odjeljenje ♦ Klinika za interne bolesti ♦ Univerzitetski klinički centar
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
- ²Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Univerzitetski klinički centar
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
- ³Dom Zdravlja Tuzla ♦ Ul. Albina Herljevića 1 ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
- ⁴Klinika za kožne bolesti ♦ Univerzitetski klinički centar
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

PROGRESIVNA SISTEMSKA SKLEROZA - KONTINUIRANI DIJAGNOSTIČKI IZAZOV - PRIKAZ BOLESNIKA

PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS - CONTINUOUS DIAGNOSTIC CHALLENGE - CASE REPORT

Suada Mulić¹ ♦ Drago Antić¹ ♦ Mario Križić¹ ♦ Nedima Kapidžić-Bašić² ♦ Alma Hajdarović¹
Enisa Alić¹ ♦ Đani Hadžović³ ♦ Senija Kuralić⁴ ♦ Elmina Mulić²

Progresivna sistemska skleroza (SSP) je hronična, autoimuna bolest neutvrđenog uzroka karakterizirana fibrozom i vaskularnim abnormalnostima u koži, zglobovima i unutarnjim organima. U prvoj fazi bolesti dominira oštećenje krvnih sudova i tkiva i izvjestan stepen upalne reakcije, a zatim se pojačano stvara vezivno tkivo. U toj inicijalnoj fazi koja može trajati mjesecima, pa i godina, teško je diferencirati SSP od drugih bolesti vezivnog tkiva. Kada se bolest manifestuje samo Raynaudovim fenomenom ili lokaliziranim kožnim promjenama osim dijagnoze, teška je i sama klasifikacija bolesti.

Cilj rada je, kroz prikaz slučaja iznijeti moguće dijagnostičke izazove u inicijalnoj fazi bolesti.

M.M., životne dobi 40 godina, pušač do prije godinu dana, hospitaliziran u odjeljenje reumatologije zbog crvenila i otoka šaka, neizdrživog bola u vrhovima prstiju šaka, suhih ulceracija vrhova prstiju šaka i jutranje ukočenosti zglobova šaka, a koje su se manifestovale unazad mjesec dana, intenzivnije su pri izloženosti hladnoći. Iste tegobe izuzev ulceracije imao prije godinu i pol dana. Od prije nekoliko dana ima osjećaj zategnosti kože lica, a više godina ima simptome Raynaudovog fenomena. Od strane nadležnog ljekara prije hospitalizacije upućen ortopedu i vaskularnom hirurgu koji su bolesnika zbog lokalnog nalaza u smislu ishemijskih promjena vrhova prstiju, podatka da je pušač i osjetljivosti na hladnoću, shvatili i vodili kao Morbus Buerger. Obzirom na pogoršanje tegoba i pojavu novih simptoma bolesnik je upućen reumatologu. Reumatolog je postavio sumnju na sistemska sklerozu na osnovu istorije i kliničkih karakteristika bolesti, ali je bilo potrebno isključiti i druge bolesti vezivnog tkiva, te utvrditi eventualnu zahvaćenost unutrašnjih organa. Učinjena je op-

sežna diferencijalno-dijagnostička obrada. Nije dokazana zahvaćenost unutarnjih organa, a autoantitijela povezana sa sistemskom sklerozom su bila negativna, kao i antitijela specifična na druge bolesti vezivnog tkiva. U ponovljenim konsultacijama sa ortopedom i vaskularnim hirurgom i dalje su mišljenja da se radi o obliterirajućem tromboangitisu, te insistiraju na hirurškoj intervenciji (amputacija). Reumatološki konzilijum je, a na osnovu istorije i toka bolesti, kliničkih manifestacija, nalaza biopsije kože koji je vrlo sugestibilan za postojanje SSP, postavio dijagnozu sistemske skleroze i odlučeno je bolesnika tretirati konzervativno. Na ordiniranu terapiju prednizolonom, diklofenakom, paracetamolom, pentoksifinom, doksazosinom, lizinoprilom, nifedipinom, te lokalnom dermatološkom terapijom dolazi do povlačenja simptomatologije uz sanaciju lokalnog nalaza na prstima šaka.

Oskudna i nediferencirana simptomatologija čini dijagnozu mukotrpnom, tako da oko polovine bolesnika posjeti više specijalista (ortoped, vaskularni hirurg, dermatolog) prije nego ga pregleda reumatolog. Upravo se to desilo i s našim bolesnikom. Nekada se rano postavi sumnja na SSP, ali bolesnik ne ispunjava dijagnostičke kriterije. Nalaz antitijela povezanih sa SSP treba smatrati sekundarnim u odnosu na kliničke karakteristike u postavljanju dijagnoze, odnosno dijagnoza je primarno klinička. Vrijeme do postavljanja dijagnoze ćemo skratiti ako uvijek mislio o nekoliko dijagnostičkih indicija: Raynaudov fenomen, zahvaćenost kože, klinički vidljive teleangiektazije poput prekrivača (eng. mat-like), i SS-povezana auto antitijela. U našeg bolesnika, trenutno nema kliničkih elemenata da predvidimo u kom pravcu će se bolest diferencirati (ograničena ili difuzna). Bole-

snik je dobro reagovao na ordiniranu konzervativnu terapiju ali ostaje dilema da li smo bili dovoljno agresivni u terapijskom smislu (DMARD?). Ono što se mora učiniti je kontinuirano praćenje na pojavu novih simp-

toma i znakova, kao i redovna evaluaciju na eventualnu zahvaćenost unutarnjih organa.

Ključne riječi: progresivna sistemska skleroza, prikaz bolesnika

¹Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split
²Odjel za gastroenterologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split
³Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

ERADIKACIJA HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE UMANJUJE AKTIVNOST SISTEMSKE SKLEROZE

ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORY INFECTION MAY REDUCE ACTIVITY OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Mislav Radić¹ ♦ Dušanka Martinović Kaliterna¹ ♦ Damir Bonacin² ♦ Josipa Radić³

Posljednjih godina naglašava se učinak infekcijskih čimbenika u etiologiji sistemske skleroze (SSc). Porast titra specifičnih antinuklearnih protutijela uz izraženu molekularnu mimikriju upućuju na autoimunu etiologiju bolesti. U novijim radovima se naglašava infekcijski čimbenik kao mogući okidač razvoja SSc (CMV i Parvo virus B19). Pretpostavlja se da SSc može biti odgovor na infektivni čimbenik u genetski podložnog domaćina. Dosadašnja istraživanja su pokazala da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) može biti poticaj pojedinih autoimunih bolesti. Neki produkti *H. pylori* (ponajviše ureaza) predstavljaju nespecifične mitogene koji u poliklonalnim B stanicama mogu pokrenuti stvaranje autoprotutijela. U navedenom kontekstu pokazana je uloga *H. pylori* infekcije u patogenezi primarnog i sekundarnog Sjögrenovog sindroma. *H. pylori* infekcija ima nedvojbeno značajnu ulogu u refluksnom ezofagitisu u bolesnika sa SSc. Dosadašnja naša istraživanja potvrdila su povezanost *H. pylori* infekcije s aktivnošću SSc.

Cilj je bio pratiti učinak eradikacijskog liječenja *H. pylori* infekcije s obzirom na težinu kliničke slike SSc.

41 bolesnik s jasno potvrđenom dijagnozom SSc je uključen u ovo prospektivno istraživanje. Konačna dijagnoza bolesti je potvrđena u skladu s kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. American College of Rheumatology). Bolesnici u trenutku uključivanja nisu bolovali od neke druge infekcije te nisu imali povišenu tjelesnu temperaturu. U ispitivanje su uključeni bole-

snici dobi od 25 do 65 godina s aktivnom fazom bolesti procijenjenom prema EUSTAR-ovim (engl. European Scleroderma Trial and Reserch) kriterijima, minimalnog trajanja od 12 do 60 mjeseci. Aktivnu fazu bolesti definira zbroj bodova veći ili jednak 3. Ezofagogastroduodenoskopija se izvodila standardnom tehnikom, a *H. pylori* infekcija se određivala histološkom obradom bioptata sluznice, koji se uzimao iz antruma želuca (4 cm od pilorusa; dva uzorka) i korpusa želuca (dva uzorka). SSc bolesnici s potvrđenom *H. pylori* infekcijom sačinjavali su osnovnu skupinu dok su u kontrolnoj skupini bili SSc bolesnici bez *H. pylori* infekcije. Svi bolesnici s *H. pylori* infekcijom, neovisno o tome imaju li ili nemaju gastroduodenalno oštećenje, liječeni su trojnom eradikacijskom terapijom.

SSc bolesnici s *H. pylori* infekcijom nakon 6 mjeseci imali su smanjenu aktivnost osnovne bolesti te blažu kliničku sliku u odnosu na početak ovog istraživanja ($p < 0,05$). Kožne promjene mjerene modificiranim Rodnanovim kožnim testom pokazuju značajno poboljšanje po eradikaciji *H. pylori* infekcije ($p < 0,01$).

Ovom studijom potvrđena je moguća povezanost *H. pylori* infekcije s težinom kliničke slike i aktivnosti ove relativno rijetke bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se sa sigurnošću objasnila uloga *H. pylori* infekcije u patogenezi SSc.

Ključne riječi: sistemska skleroza, *Helicobacter pylori*

¹Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Sveti Duh" ♦ Sveti Duh 64 ♦ 10000 Zagreb
²Lječilište Topusko ♦ Trg bana J. Jelačića 16 ♦ 44415 Topusko

INTERSTICIJSKA PLUĆNA BOLEST U SISTEMSKOJ SKLEROZI - NAŠA ISKUSTVA INTERSTITIAL PULMONARY DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS - OUR EXPERIENCES

Marinko Artuković¹ ♦ Martina Janžeković²

Intersticijska plućna bolest je glavni čimbenik koji određuje prognozu bolesti i vodeći uzrok smrtnosti oboljelih od sistemske skleroze. Smatra se da oko 80% bolesnika ima neku promjenu u intersticiju pluća. Intersticijska fibroza češća je u bolesnika s difuznim oblikom ali je dijagnosticirana i u značajnom postotku oboljelih s limitiranim oblikom. Najveći gubitak plućnog volumena obično se javlja unutar prve 4 godine od postavljanja dijagnoze. Postoje preporuke, tijekom tog perioda kontrolirati plućnu funkciju spirometrijom svakih 3-6 mjeseci neovisno o prisustvu simptoma. Od ostalih metoda preporučuju se difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (DLCO), rtg i CT pluća a od invazivnih bronhoskopija sa uzimanjem bronhoalveolarnog lavata i rjeđe biopsija pluća. Prikaz rezultata testova plućne funkcije naših bolesnika s na-

glaskom javljanja promjena i u bolesnika s limitirajućim oblikom. Intersticijska plućna bolest predstavlja terapijski problem. Osim medikamentozne, sve češće se "propisuju" i rehabilitacijski programi. European Respiratory Society preporuča primjenu plućne rehabilitacije u svih kroničnih respiratornih bolesti neovisno o uzroku, opstruktivnom ili restriktivskom. Rehabilitacija osim vježba jačanja mišića i fleksibilnosti, uključuje edukaciju, nutricionističke preporuke i psihosocijalnu pomoć. Studije o ovom području su malobrojne ali dobiveni podaci pokazuju statistički i klinički značajna poboljšanja u funkcijskom statusu pluća i smanjenju dispneje s preporukom da postane uobičajena terapija u ovoj populaciji bolesnika.

Ključne riječi: sistemska skleroza, intersticijska plućna bolest

¹Rheumatology Department ♦ Clinic for Internal Medicine ♦ Faculty of Medicine
University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

²Physical Medicine Department ♦ Clinic for Orthopedics ♦ Faculty of Medicine
University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

³Rheumatology Department ♦ Faculty of Medicine
University of Tirana ♦ Rruga "e Dibrës" Nr. 370 ♦ Tirana ♦ Albania

⁴Faculty of Medicine ♦ State University of Tetova
Rruga e Ilindenit pn ♦ 1200 Tetova ♦ Macedonia

⁵Faculty of Medicine ♦ University of Pristina
Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

CLINICAL MANIFESTATIONS OF PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS IN KOSOVA

KLINIČKA MANIFESTACIJA SISTEMSKE SKLEROZE NA KOSOVU

Sylejman Rexhepi¹ ♦ Mjellma Rexhepi¹ ♦ Vjollca Sahatçiu-Meka²
Argjend Tafaj³ ♦ Remzi Izairi⁴ ♦ Blerta Rexhepi⁵

Progressive systemic sclerosis is a connective tissue disease that is characterized by skin thickening and internal organ involvement. Patients with systemic sclerosis are classified as having either limited or diffuse cutaneous changes. Internal organs that are involved in systemic sclerosis are lungs, heart, kidney and digestive system.

Aim of this study is to evaluate clinical manifestations of systemic sclerosis in our country.

From January 2005 to December 2009, 30 patients were referred to the Rheumatology Department of Internal Clinic in Pristina for evaluation of clinical manifestations of systemic sclerosis. All the patients underwent evaluation including history and physical examination, lung and hands X-ray, pulmonary physiology testing, esophagography, echocardiography and rheumatologic serologic testing. The diagnosis of systemic sclerosis was based on clinical features: calcinosis, Raynaud phenomenon, distal esophageal dysmotility, sclerodactyly and scattered telangiectasia, interstitial lung disease, heart and kidney involvement. To all patients were investigated laboratory tests such as erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, rheumatoid factor. In two patients were investigated anti-Scl-70 and anti-nuclear antibodies (ANAs).

In our study 30 patients were investigated with mean age 48 years, where 25 of them were females and 5 males. Based on the degree of cutaneous involvement, patients with systemic sclerosis were 26 or 86.66% with limited systemic sclerosis and 4 or 13.33% with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Calcinosis was present in 7

or 23.33% of patients, Raynaud phenomenon 30 or 100%, distal esophageal dysmotility in 22 or 73.33%, sclerodactyly in 6 or 20%, telangiectasia in 22 or 73.33%. Other clinical manifestations also were present: interstitial lung disease in 17 or 56.66%, cardiac involvement (asymptomatic pericardial effusion) in 6 or 20% and kidney involvement with high blood pressure in 2 or 6.66%. Regarding laboratory tests, all patients had high erythrocyte sedimentation rate (up to 40) and positive C-reactive protein, in two patients anti-Scl-70 and anti-nuclear antibodies (ANAs) were positive. Similar to our study, also other authors presented clinical features of patients with systemic sclerosis, based on clinical signs and symptoms. Lomeo et al. reported the clinical manifestations patients with systemic sclerosis evaluated over a 9-year period. They concluded that esophagography, lung and hands X-ray and pulmonary physiology testing might facilitate the diagnosis of systemic sclerosis. Poormoghim et al. in their study reported a high incidence of Raynaud phenomenon, telangiectasia, and esophageal disease. In our study, we have identified several clinical manifestations in patients with systemic sclerosis that may help in evaluation of the disease.

Based on our study Raynaud phenomenon, telangiectasia and distal esophageal dysmotility were more common. Our study conclude that limited cutaneous systemic sclerosis is more prevalent than diffuse systemic sclerosis.

Keywords: systemic sclerosis, limited cutaneous changes

¹Physical Medicine Department ♦ Clinic for Orthopedics ♦ Faculty of Medicine
University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

²Rheumatology Department ♦ Clinic for Internal Medicine ♦ Faculty of Medicine
University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

³Institute for Pathology ♦ Faculty of Medicine
University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

⁴Private Internal and Reumatology Clinic "Albi-med"
Rr. "Hasan Prishtina" 43 ♦ 30000 Peja ♦ Kosovo

RADIOGRAPHIC FINDINGS IN SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

RADIOGRAFSKE PROMJENE U SEROPOZITIVNOM I SERONEGATIVNOM REUMATOIDNOM ARTITISU

Vjollca Sahatçiu-Meka¹ ♦ Sylejman Rexhepi²
Suzana Manxhuka-Kërliu³ ♦ Anton Kukeli⁴ ♦ Mjellma Rexhepi²

Literature supports the state of classifying patients into two subsets of the disease, seropositive and seronegative rheumatoid arthritis (RA). This is the object of many studies, which target the clarification of this phenomenon, without any definitive or acceptable answer so far. Diagnostic radiology plays a crucial role in finding distinctive characteristics related to a particular RA group.

Objective was to investigate differences between seropositive and seronegative RA, regarding radiographic damages in patients with RA.

We included 250 patients from the cohort with rheumatoid arthritis satisfying ACR classification criteria (1987). The studied group consisted of 93 female, 32 male "seronegative", with titers lower than 1/64 defined by Rose-Waaler test, while the control group consisted of 93 female, 32 male "seropositive" with titers of 1/64 or higher. All examinees were between 25-60 years of age ($X_b=49.96$, $SD=10.37$) with disease duration between 1-27 years ($X_{box}=6.41$, $SD=6.47$). All pa-

tients underwent a standardized evaluation radiographs. Baseline standardized poster anterior radiographs of the hands and feet and radiographs of the other joint, depending of indications, were assessed.

Anatomic changes of 2nd and 3rd level were nearly equally distributed in both subsets [76(60.8%) seronegative, 75(60%) seropositive]. Longer duration of the disease resulted in increase of radiological changes in both subsets [$(r=0.66$, $p<0.01)$ seronegative, $(r=0.49$, $p<0.01)$ seropositive]. ERS values correlated with radiological damages, statistical difference was found for seronegative subset ($r=0.24$, $p<0.01$).

Radiological damages are nearly equal in both subsets, elevate in relation to the duration of the disease and correlate with ERS, equally with regard to serostatus. Regarding to sero-status, differences within sex, with some exceptions, are not relevant.

Keywords: rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative, radiography estimation

Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Tome Strižića 3 ♦ 51000 Rijeka

PROMJENE VRATNE KRALJEŽNICE U REUMATOIDNOM ARTRITISU - PRIKAZ BOLESNICE

CERVICAL SPINE CHANGES IN RHEUMATOID ARTRITIS - CASE REPORT

Nives Štiglić-Rogoznica ♦ Doris Stamenković ♦ Endi Radović
Tea Schnurrer Luke Vrbančić ♦ Marija Rogoznica

Vratna kralježnica je najčešće zahvaćeni vertebralni segment u tijeku reumatoidnog artritisa. Upalni proces u sinoviji intervertebralnih zglobova može dovesti do suženja i uzura na zglobnim površinama sa sekundarnim subluksacijama vratnih kralježaka. Na unkovertbralnim zglobovima dovodi do suženja i uzura navedenih zglobova te uzura u subhondralnoj kosti korpusa kralježaka s posljedičnim spondilodiscitisom. Upalne promjene u sinovijalnoj membrani zgloba između prednje strane densa i prednjeg luka atlasa dovode do uzura na prednjoj strani densa, a širenjem procesa nastaje upalna destrukcija transverzalnog ligamenta na atlasu što rezultira horizontalnom ili vertikalnom atlantoaksijalnom subluksacijom.

Analizirali smo rentgenogramе vratne kralježnice u bolesnika s reumatoidnim artritisom hospitaliziranih na našem Odjelu tijekom 2007. i 2008. godine. Od radioloških promjena na vratnoj kralježnici našli smo osteoporozu, suženje i.v. prostora, spondilolistezu, erozije na pokrovnim ploham korpusa kralježaka i na apofizarnim zglobovima te spondilitis.

Prikazujemo 71 godišnju bolesnicu u koje je upalna reumatska bolest zglobova dijagnosticirana u četrdesetoj godini života, a prednja atlantoaksijalna subluksacija rentgenološki 23 godine nakon početka bolesti. Potvrđena je MR-om 2008. godine s izmjerenim udaljenostima: AADI =12 mm i PADI=7 mm, s potisnućem cervikalne medule bez znakova kompresivne mijelopatije. Kontrolni MR iz 2009. godine pokazuje stacionaran nalaz u predjelu atlantoaksijalnog zgloba, spondilitis u segmentu C3/C4 i C4/C5 te erozije na apofizarnim zglobovima u segmentu C4/C5.

Budući da se atlantoaksijalna subluksacija prvo otkriva na profilnoj snimci u fleksiji ističemo potrebu ovog načina snimanja vratne kralježnice standardnom RTG obradom. U bolesnika s mogućim nalazom atlantoaksijalne subluksacije potrebno je učiniti MR sa ciljem potvrde dijagnoze, praćenja promjena, a u svrhu prevencije mobilizacijskih oštećenja i pravovremenog postavljanja indikacije za neurokiruršku intervenciju.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, vratna kralježnica

Specijalna bolnica za rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma "Thalassotherapia Opatija"
Maršala Tita 188/1 ♦ 51410 Opatija

REUMATOIDNI ARTRITIS I INFARKT MIOKARDA - PRIKAZ BOLESNICE RHEUMATOID ARTHRITIS AND MYOCARDIAL INFARCTION - CASE REPORT

Tatjana Kehler ♦ Vesna Pehar-Pećinović

Reumatoidni artritis je sistemska upalna bolest koja prvenstveno zahvaća zglobove. Očituje se kao simetrični poliartritis, koji dovodi do destrukcije zglobova unutar dvije godine, te reducira očekivani životnu dob za 5 do 7 godina zbog prerane pojave aterosklerotskih promjena na krvnim žilama. Povećava rizik za ishemijsku bolest srca i povećava smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Više od 40% bolesnika razviju prerane aterosklerotske promjene.

Prikazujemo bolesnicu E.P., rođenu 1950. godine, koja je u dobi od 56 godina doživjela srčani infarkt, uz anamnestički podatak da je prethodno bolovala od reumatoidnog artritisa za koji je neredovito uzimala lijekove. Prva trudnoća u 22-oj godini bila je komplicirana povišenim krvnim tlakom, te je zbog kliničke slike preeklampsije inducirani porod u osmom mjesecu trudnoće. Nakon poroda bolesnica je imala povremene epizode subfebriliteta u trajanju od po tjedan dana, kao i bolove i otekline zglobova, prvenstveno šaka i stopala. Godine 1998. postavljena je dijagnoza reumatoidnog artritisa. Od bazične terapije (DMARD) uzimala je Resorchin 1x250 mg dnevno 1,5 godinu, te sulfasalazin 2x2 grama dnevno idućih 1,5 godinu. Kod dolaska uzimala je Decortin 10 mg dnevno. Bolesnica je neredovito uzimala terapiju uz obrazloženje da se bojala uzimati lijekove zbog njihove štetnosti.

Tijekom rujna 2006. godine bolesnica je hodajući prebolila srčani infarkt (NSTEMI reg. anterospetalis). Mjesecima prije srčanog infarkta zbog jakih i svakodnevnih bolova u svim zglobovima, najjače šakama i koljenima (koja su zbog jačine promjena predviđena za operativni zahvat) uzimala 150-200 mg dnevno Voltarena. U našu ustanovu dolazi zbog kardiološke rehabilitacije. Kod dolaska žali se na bolove u svim zglobovima, nemogućnost zatvaranja šaka, te jutarnju zakočenost u trajanju od 3 sata. U statusu: otekline šaka, koje nepotpuno zatvara, i otekline oba koljena. U laboratorijskim nalazima: SE 100, tromb. 429, GGT 249, ALP 289, Fe 3, UIBC 42, TIBC 45, Latex RF3+, CRP 157, TSH 0,18; DAS 6,41. U bolesnica je 1. ožujka 2007. učinjena koronarografija, u nalazu su koronarke bile prohodne.

Bolesnici koji boluju od reumatoidnog artritisa, trebali što prije započeti intenzivnom bazičnom terapijom, te kontrolirano koristiti nesteroidne antireumatičke (NSAR). Također se preporučaju češće kardiološke kontrole. Danas znamo da je reumatoidni artritis čimbenik rizika za kardiovaskularni incident, kao i povišen krvni tlak, hiperlipoproteinemija, šećer u krvi, debljina, pušenje i nekretanje.

ključne riječi: reumatoidni artritis, infarkt miokarda, prikaz bolesnika

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice
Trg slobode 1 ♦ 42223 Varaždinske Toplice

²Poliklinika Medikol ♦ Voćarska cesta 106 ♦ Zagreb

EMOCIONALNE REAKCIJE U OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA EMOTIONAL REACTIONS IN RHEUMATOID ARTRITIS PATIENTS

Daria Vuger-Kovačić¹ ♦ Denis Kovačić² ♦ Vesna Budišin² ♦ Biserka Sliepčević¹ ♦ Zouheir Bitar¹

Kronična bolest poput reumatoidnog artritisa (RA) može utjecati i na psihičko zdravlje. Cilj ovog rada je procijeniti postojanje emocionalnih promjena u oboljelih od RA te utvrditi koje su najčešće poteškoće.

56 bolesnika, 21 muški ispitanik prosječne dobi $59,09 \pm 2,11$ i 35 ženskih ispitanika prosječne dobi $53,33 \pm 2,45$ godina, s dijagnozom reumatoidnog artritisa, koji su provodili rehabilitaciju u Bolnici u Varaždinskim toplicama, bili su uključeni u studiju. Svi ispitanici su odgovarali na pitanja o njihovim emocionalnim reakcijama na upitniku CCEI (Crown-Crisp Indeks) u kliničkom setingu. Funkcionalni status ispitanika mjereno je upitnikom HAQ (Health Assessment Questionnaire). Prosječna dob ispitanika bila je $58,43 \pm 5,43$ godine a prosječno trajanje bolesti $12 \pm 1,123$ godina. Funkcionalna sposobnost bila je smanjena u svih ispitanika (HAQ=1,99). Osjećaj stalnog umora i smanjene energije ima 85% ispitanika. Najveći broj ispitanika je u invalidskoj mirovini (64%), a u braku (73%).

Rezultati ukazuju na postojanje emocionalnih poteškoća u promatrane skupine. Prosječan profil na CCEI upitniku ukazuje na povišene vrijednosti skala generalizirane anksioznosti, a klinički je značajno povišenje na skalam opsesivnosti, somatizacijske anksioznosti te depresivnosti. Većina ispitanika (89%) navodi postojanje stresnih situacija koje ih dodatno psihički opterećuju. Najčešće navode strah zbog egzistencijalnih poteškoća, strah od pogoršanja bolesti, invaliditeta, obiteljske probleme. Nadalje kao najveću poteškoću većina ispitanika iznosi bol (98%) koja mjerena VAS skalom iznosi u prosjeku $6,67 \pm 54$, te smanjenu funkcionalnu sposobnost (HAQ=1,99).

U promatranoj skupini oboljelih od RA izražene su emocionalne poteškoće u vidu anksio-depresivnih simptoma, kao i poteškoće u prilagodbi što upućuje na potrebu za interdisciplinarnim pristupom (psiholog, psihoterapeut, psihijatar).

Ključne riječi: reumatoidni artritis, emocionalne promjene, psihoterapija

Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Tome Stržića 3 ♦ 51000 Rijeka

STILLOVA BOLEST ODRASLE DOBI - PRIKAZ BOLESNIKA ADULT STILL DISEASE - CASE REPORT

Doris Stamenković ♦ Nives Štiglić-Rogoznica ♦ Tea Schnurrer Luke Vrbanić ♦ Endi Radović

Stilova bolest odrasle dobi je rijetki klinički entitet koji se najčešće pojavljuje u dobi 18.-35. godine života. Vodeći simptom je vrućica nepoznatog porijekla. Rano dijagnosticiranje bolesti otežano je činjenicom da se vrućica nepoznatog porijekla često javlja u malignih bolesti i infekcija. Poteškoće su i u nepostojanju seroloških markera, te nejasnoj manifestaciji simptoma.

Prikazujemo 48-godišnjeg bolesnika, koji je do hospitalizacije u našem Odjelu, oko 1,5 godinu imao povišenu tjelesnu temperaturu od 39°C, uz bolove zglobova, koljena i ručnih zglobova. Prethodno je bio hospitaliziran u Klinici za infektologiju, gdje nije nađen uzrok febriliteta, a bio je podvrgnut i gastroenterološkoj obradi,

zbog sumnje na cirozu jetre. Stacionarnom obradom u našem Odjelu dijagnosticirana je Stilova bolest odrasle dobi prema Yamaguchijevim kriterijima (intermitentni febrilitet 39°C bez bakterijske ili druge etiologije, tipičan osip kože trupa, zatajenje jetre, splenomegalija, negativni reumatoidni faktor i ANA, tipične artralgijske).

Primjenom nesteroidnog antireumatika u punoj dozi, bolesnik postaje afebrilan, uz poboljšanje kliničkog nalaza. U dvogodišnjem praćenju bolesnik je bez febriliteta i artralgijske. Laboratorijski reaktanti upale su smireni.

Ključne riječi: Stilova bolest, odrasla dob, prikaz bolesnika

¹Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

MIKROSATELITI HLA (D6S248, D6S2674, D6S2811, D6S273) I GEN HLA-B*27 U ETIOPATOGENEZI PSORIJATIČNOG ARTRITISA U HRVATSKOJ POPULACIJI

HLA MYCROSATELITES (D6S248, D6S2674, D6S2811, D6S273) AND HLA-B*27 GENE IN ETIOPATOGENESIS OF PSORIATIC ARTHRITIS IN CROATIA

Davor Štimac¹ ♦ Katarina Štingl¹ ♦ Porin Perić² ♦ Renata Žunec¹ ♦ Božidar Ćurković² ♦ Zorana Grubić¹

Cilj je bio istražiti raznovrsnost četiri mikrosatelita unutar regije HLA (D6S248, D6S2674, D6S2811, D6S273) u skupini bolesnika s psorijatičnim artritismom (PsA) pozitivnima za gen HLA-B*27 i usporediti sa zdravim osobama pozitivnima za gen HLA-B*27, utvrditi postoje li razlike između te dvije skupine, te odrediti koje haplotipske veze gena HLA-B*27 pokazuju podložnost, odnosno zaštitu za razvoj PsA.

Skupina bolesnika obuhvaćala je 22 ispitanika (10 muškaraca i 12 žena) pozitivnih za gen HLA-B*27 dok su 94 zdrave nesrodne osobe pozitivne za gen HLA-B*27 uzete kao kontrolna skupina (K). Svi ispitanici su prethodno bili tipizirani za gene HLA razreda I (A i B) metodom PCR-SSP (engl. *Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Primers*) tj. lančanom reakcijom polimeraze i početnica specifičnih za određenu sekvencu, dok su mikrosateliti HLA (D6S248, D6S2674, D6S2811, D6S273) analizirani metodom PCR-STR (Short Tandem Repeats) i elektroforezom na 6% poliakrilamidnom gelu u automatskom sekvenceru (AL-Fexpress, Amersham Pharmacia, Uppsala, Švedska).

Najčešći aleli u skupini bolesnika s PsA bili su: D6S248-13, D6S2674-1, D6S2811-1 i D6S273-5.

Statistički značajne razlike u raspodjeli alela između dvije ispitivane skupine uočene su za alel D6S273-3 (PsA-21,1% i K-4,9%; $P < 0,001$) i alel D6S273-4 (PsA-15,8% i K-32,1%; $P < 0,05$). Najčešće haplotipske veze dva lokusa u skupini bolesnika s PsA bile su: HLA-B*27/D6S248-13, HLA-B*27/D6S2674-1, B*27/D6S2811-1 i HLA-B*27/D6S273-4. Zastupljenost haplotipske veze HLA-B*27/D6S273-4 bila je statistički značajno smanjena u skupini bolesnika s PsA u odnosu na kontrolnu skupinu (10,5% naspram 40,2%; $P < 0,05$), dok povećana učestalost veze HLA-B*27/D6S273-5 među bolesnicima nije dostigla statističku značajnost (36,8% naspram 25,0%). Niti jedna produžena haplotipska veza između gena HLA-B*27 koja je uključila alele sva četiri testirana mikrosatelita HLA nije pokazala razliku u učestalosti između dvije skupine ispitanika.

Dobiveni rezultati navode na pretpostavku da je u blizini mikrosatelita D6S273 smješten gen koji igra ulogu u etiopatogenezi PsA, no za konačnu potvrdu neophodno je povećati skupinu bolesnika.

Ključne riječi: psorijatički artritis, HLA, mikrosateliti, Hrvatska

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

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

³Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb

KVANTITATIVNA ANALIZA DIGITOPALMARNIH DERMATOGLIFA U PEDESETORICE BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM SPONDILITISOM

QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphICS IN FIFTY MALE PSORIATIC SPONDYLITIS PATIENTS

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić² ♦ Ivo Jajić³

U radu se kvantitativnom analizom digitopalmar-
nih dermatoglifa istražio broj grebenova u pedeset muš-
karaca s psorijatičnim spondilitisom.

Analizirano je 25 varijabli, broj grebenova na svih
deset prstiju šaka, zatim, sveukupno na pet i deset pr-
stiju, te između triradijusa a-b, b-c, c-d i a-d na oba dla-
na, te njihov ukupan broj na jednom i oba dlana, te atd
kutovi na oba dlana i njihov ukupni broj u stupnjevima.
Dobiveni podaci su uspoređeni s kontrolnom skupinom
od 200 pari otisaka odraslih i fenotipski zdravih muša-
karaca Zagrebačke regije. Statistički značajne razlike
prema kontroli nađene su u 13 varijabli u smislu sma-

njenja broja kožnih grebenova na drugom, trećem, če-
tvrtom i petom prstu desne ruke, te sveukupnom zbroju
prstiju desne ruke, zatim, na drugom, trećem, četvrtom
i petom prstu lijeve ruke, sveukupnom zbroju prstiju li-
jeve ruke, te obostranom zbroju svih deset prstiju. Sma-
njen atd kut bio je na lijevom dlanu te njegovu obostra-
nom zbroju na dlanovima. Iz toga se daje zaključiti ka-
ko je poligenski sustav u razvoju dermatoglifa identi-
čan s nekim lokusima za razvoj psorijatičnog spondili-
tisa u muškaraca.

Ključne riječi: dermatoglifi, kvantitativna anali-
za, psorijatični spondilitis, muški spol

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb ♦ Klaićeva 16 ♦ 10000 Zagreb

²Poliklinika Medikol ♦ Voćarska cesta 106 ♦ Zagreb

³Klinika za ortopediju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Šalata 6 ♦ 10000 Zagreb

**KRONIČNI REKURENTNI MULTIFOKALNI OSTEOMIJELITIS
U DVANAESTOGODIŠNJEG DJEČAKA DIJAGNOSTICIRAN POMOĆU
¹⁸FDG-PET/CT-A - PRIKAZ BOLESNIKA**

**CHRONIC RECURENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS
IN 12 YEAR OLD BOY DIAGNOSED BY
¹⁸FDG-PET/CT-A - CASE REPORT**

Agneza Marija Kapović¹ ♦ Alenka Gagro¹ ♦ Jasminka Stepan¹ ♦ Aleksandra Bonevski¹
Gordana Jakovljević¹ ♦ Antonija Balenović² ♦ Tomislav Đapić³

Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis je podvrsta nebakterijskog osteomijelitisa, entiteta koji se odnosi na sterilnu leziju bilo kojeg dijela skeleta (predominantno metafiza dugih kostiju - femura, tibije i klavikule) koja je karakterizirana histološkom slikom nespecifične upale i traje najmanje šest mjeseci. Taj klinički entitet trenutno je svrstan u autoinflamatorne sindrome i obilježava ga odsutnost mikrobiološkog uzročnika, autoantitijela ili antigen-specifičnih T-limfocita. U ovom radu prikazujemo slučaj kroničnog rekurentnog multifokalnog osteomijelitisa u dvanaestogodišnjeg dječaka koji je hospitaliziran u Klinici za dječje bolesti Zagreb radi bolova tupog karaktera koji su se javljali u mirovanju i pri izvođenju svakodnevnih aktivnosti, najprije u području desnog kuka, zatim u projekciji donjih rebara obostrano te naposljetku u području vratne kralježnice zbog čega je dječak imao pojačanu torakalnu kifoza te držao glavu u antalgickom položaju antefleksije. Ostali status je bio uredan uključujući i kožu koja može biti zahvaćena u sklopu sindroma SAPHO koji udružuje sinovitis, akne, pustulozu, hiperostozu te nebakterijski osteomijelitis. Laboratorijski nalazi su bili unutar granica referentnih vrijednosti (SE, CRP, KKS, tumorski biljezi, ANF) ili negativni (HLA-B27 tipizacija). Nalaz

scintigrafije skeleta je prikazao vrlo intenzivnu koštanu pregradnju s mjestimice prisutnim razrjeđenjima aktiviteta radiofarmaka u području medijalnog dijela desne klavikule, stražnjeg dijela šestog rebra i odgovarajućeg kralježka, trupa C6 i L5 kralježka te desnog sakroilijakalnog zgloba. S obzirom na navedeni nalaz koji je bio otvorene etiologije, a koja je uključivala i moguće sekundarne promjene u kostima učinjen je i CT toraksa koji je na medijalnom dijelu desne klavikule prikazao jasno osteolitičko žarište. Na navedenom dijelu klavikule potom je učinjena biopsija čiji je nalaz odgovarao histološkoj slici nespecifične reaktivne promjene kosti. Naposljetku je učinjen FDG-PET/CT (Pozitronska Emisijska Tomografija s 18F-fluorodeoksiglukozom) kojom su registrirane multiple regije patološkog metabolizma FDG-a u kostima karakteristične za specifično upalni proces, što je pomoglo u dijagnozi kroničnog rekurentnog multifokalnog osteomijelitisa. Terapijske mogućnosti uključuju nesteroidne protuupalne lijekove, bolest-modificirajuće antireumatike, kortikosteroide te bisfosfonate, a u dotičnog bolesnika bolovi su ublaženi nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Ključne riječi: kronični rekurentni fokalni osteomijelitis, prikaz bolesnika

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Poliklinika za kirurgiju, fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i neurologiju "Doko"
Hrvatskog proljeća 38 ♦ 10000 Zagreb
³Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

UDRUŽENOST ANKILOZANTNOG SPONDILITISA I URIČKOG ARTRITISA - PRIKAZ BOLESNICE

COMBINED ANKYLOSING SPONDYLITIS AND URIC ARTHRITIS - CASE REPORT

Frane Grubišić¹ ♦ Martina Pelozo² ♦ Igor Borić³ ♦ Simeon Grazio¹

Sedamdesettrogodišnja bolesnica s dijagnozom ankiлоzantnog spondilitisa hospitalizirana je zbog pojačanja bolova u slabinskoj kralježnici i glutealnoj regiji i simptoma asimetričnog oligoartritisa (nožni zglobovi, desni ručni zglob i dorzum desnog stopala) i bez diskoloracije kože. Anamneza upalne križobolje prisutna je dvadesetak godina, a dijagnoza ankiлоzantnog spondilitisa postavljena je na temelju modificiranih NY kriterija 2002. godine kada je terapijski preporučen nesteroidni antireumatik ibuprofen s dobrim učinkom na bol i zakočenost. U siječnju 2010. godine otkrivena je asimptomatska hiperuricemija te je uveden Alopurinol u dnevnoj dozi od 100 mg. U isto su se vrijeme počeli javljati bolovi u gležnjevima, desnom ručnom zglobu i dorzumu stopala praćeni oteklinom i toplinom, te artralgijske MCP zglobova. Epizode asimetričnog oligoartritisa trajale su po desetak dana, prisutne su bez obzira na mirovanje ili opterećenje, jutarnja zakočenost u zahvaćenim perifernim zglobovima traje oko 2 sata i dobro reagira na primjenu krioterapije. U kliničkom su statusu reducirane fiziološke krivine kralježnice i ograničena je pokretljivost (indeks disanja 3, Schober 4,5 cm), palpatorno su bolni sakroilijski zglobovi uz negativan Menellov test, palpatorno bolni, zadebljani i hipertermni ručni zglobovi, desni

gležanj i dorzum desnog stopala i bolni pojedini MCP i MTP zglobovi. Znakova daktilitisa nije bilo.

Među laboratorijskim nalazima izdvaja se ubrzana sedimentacija eritrocita (54 mm/h), povišen C reaktivni protein (25 mg/l) i reumatoidni faktor (316,2 IU/ml), dok su ponovljene vrijednosti mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti.

Radiološke promjene aksijalnog skeleta i sakroilijskih zglobova ukazale su na uznapredovali ankiлоzantni spondilitis (bilateralni asimetrični sakroileitis II-III stupnja po NY klasifikaciji i izravnanje fiziološkog konkavitetu pojedinih trupova kralježaka u području torakolumbalnog prijelaza), a rendgenogrami prstiju stopala pokazali su oteklinu mekih tkiva u području oba palca rubne erozivne promjene zglobnih tijela oba I MTP zgloba koje se uklapaju u sliku uričnog artritisa.

Terapijski je preporučena puna dnevna protuupalna doza nesteroidnog antireumatika (ibuprofen 1800 mg dnevno), inhibitor ksantin-oksidadze (Alopurinol u dnevnoj dozi 100 mg) uz preporuku mjesečne kontrole urata u serumu i 24h urinu i svakodnevno provođenje medicinske gimnastike.

Ključne riječi: ankiлоzantni spondilitis, urični artritis, prikaz bolesnice

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice
Trg slobode 1 ♦ 42223 Varaždinske Toplice

²Klinika za kožne i spolne bolesti ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Šalata 4 ♦ 10000 Zagreb

EOZINOFILNI FASCITIS - PRIKAZ BOLESNIKA

EOSINOPHYLIC FASCIITIS - CASE REPORT

Vesna Budišin¹ ♦ Dragica Vrabec-Matković¹ ♦ Radmila Belović-Ivanković¹ ♦ Višnja Milavac-Puretić²

Eozinofilni fascitis (Shulmanov sindrom) je posebno izdvojen sindrom bolesti vezivnog tkiva nepoznate etiologije. Javlja se rijetko, češće u muškaraca. Karakterizira ga upala i zadebljanje kože, potkožnog tkiva i duboke fascije, najčešće na podlakticama i nogama, a rjeđe na šakama, stopalima i trupu.

Prikazujemo 59-godišnjeg muškarca u kojeg se prije 18 mjeseci javio eritem i oticanja desne šake, potom i desne podlaktice i nadlaktice. Liječen hospitalno na zaraznom odjelu u drugom mjesecu bolesti parenteralnom primjenom antibiotika (klindamicin+kinolon) kao suspektni erizipel desne ruke i opserviran kao mogući limfadenitis desne ruke. Nakon toga hospitaliziran na reumatologiji i tada je provedena limfna drenaža zaostalog limfedema desne ruke uz dijagnozu limfedema desne ruke, stanja poslije erizipela, cervikobrahijalnog sindroma i epikondilitisa ulnarno desno. Lokalni nalaz je ostao nepromjenjen. Paralelno se javio tremor, smetnje ravnoteže, oslabljen sluh te bolovi u vratnoj i slabinskoj kralježnici. U petom mjesecu bolesti temeljem fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza i histopatoloških nalaza postavljena dijagnoza eozinofilnog fascitisa i započeta terapija kortikosteroidima i klorokinom. Opsežnom obradom isključen paraneoplastični sindrom.

Tijekom devet mjeseci bio na terapiji kortikosteroidima. Klorokin je ukinut zbog sumnje da su neurološke manifestacije u vidu tremora i vrtoglavice nuspojava istog. U terapiju je uvedena levodopa kojom se registrira manje, prolazno poboljšanje neuroloških manifestacija od strane središnjeg živčanog sustava. MR mozga pokazala blažu kortikalnu atrofiu te multiple vaskularne promjene subkortikalno i periventrikularno obostrano, multiple degenerativne promjene cervikalne kralježnice bez operabilnog supstrata, kao i protruziju i.v. diska L5-S1. Nakon 18 mjeseci bolesti bolesnik ima kontrakturu desnog ramena, induracije i bolne kretnje desne podlaktice, izražen tremor glave i ruku, smetnje ravnoteže, bolove u vratu i križima, otežan hod.

Bolesnici s eozinofilnim fascitisom su rijetki, obzirom na etiologiju i mogući komorbiditet složeni, te predstavljaju izazov u liječenju. Eozinofilni fascitis je opisivan uz hemotološka oboljenja, i ne opisuje se uz neurološke manifestacije od strane središnjeg živčanog sustava.

Uz eozinofilni miozitis se opisuje neurološke manifestacije, a u ovog bolesnika je to isključeno.

Ključne riječi: eozinofilni fascitis, bolesti vezivnog tkiva, neurološke manifestacije, prikaz bolesnika

¹Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Božidarevićeva 11 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

PROBLEMI REUMATOLOŠKOG BOLESNIKA U PROTETIČKOJ REHABILITACIJI PROBLEMS OF RHEUMATIC PATIENT IN PROSTHETIC REHABILITATION

Vedrana Mužić¹ ♦ Ida Kovač¹ ♦ Miroslav Mayer² ♦ Ognjen Živković¹ ♦ Miroslav Jelić¹

U prikazu bolesnice s dugogodišnjom reumatskom bolešću - sustavni eritemski lupus (SLE) i posljedično razvijenim komplikacijama i komorbiditetima, ukazat će se na probleme i složenost programa protetičke rehabilitacije reumatskog bolesnika. Bolesnici je 1993. godine dijagnosticiran SLE, koji nije uspješno medika-

mentozno (KS i/ili DMARD) kontroliran. U međuvremenu su se razvile komplikacije: Cushingoidni sindrom, DVT, cirkulatorna periferna insuficijencija, križbolja, osteoporoza i funkcionalni deficiti ASŽ.

Ključne riječi: reumatski bolesnik, SLE, rehabilitacija, proteza

Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinička bolnica "Sveti Duh" ♦ Sveti Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

KRONIČNA VERTEBRALNA BOL KROZ MEĐUNARODNU KLASIFIKACIJU FUNKCIONIRANJA, ONESPOSOBLJENJA I ZDRAVLJA

CHRONIC VERTEBRAL PAIN SEEN THROUGH INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH

Ana Aljinović ♦ Mirka Jakšić ♦ Sanjica Vlašić ♦ Antun Jurinić ♦ Marija Graberski Matasović

Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, onesposobljenja i zdravlja (ICF) sve se češće koristi u svakodnevnom radu na području fizikalne medicine i rehabilitacije. Različite ICF liste razvijene su kako bi se standardizirali brojni čimbenici koji utječu na ishod rehabilitacijskog procesa.

Cilj rada je prikazati rezultate primjene ICF liste u kronične vertebralne boli u bolesnika koji dolaze na ambulantnu fizikalnu terapiju.

U istraživanje su uključena 34 bolesnika (27 žena i 7 muškaraca) u dobi od 40 do 65 godina koji su imali bol bilo kojeg dijela kralježnice prisutnu najmanje godinu dana. Za procjenu je korištena ICF lista, koja je sastavljena Delfi metodom. Korištene su 4 domene tjelesnih struktura i funkcija, 6 domena aktivnosti i participacije i dvije domene čimbenika okoliša na drugoj i trećoj razini. Analizom rezultata nađeno je da su kategorije u kojima su bolesnici istaknuli poteškoće bile: vertebral-

na bol, sklonost umaranju, izvođenje aktivnosti pod pritiskom, u nenadanim situacijama ili pod stresom, hodanje po neravnim površinama te kod ulaženja i izlaženja iz prijevoznih sredstava. Najviše ih je zabilježeno u kategoriji aktivnosti i participacije, a nije bilo kategorija koje su bolesnici označili kao nevažne.

Rezultati istraživanja pokazuju da su odabrane kategorije primjerene za procjenu funkcionalnog statusa bolesnika s kroničnom vertebralnom boli. Za razliku od standardnih mjernih instrumenata ICF omogućava odabir kategorija s obzirom na specifične čimbenike bolesti i okoline. Na taj način prikupljeni podaci daju cjelovitiji uvid u funkcionalni status bolesnika i prema njima se definiraju rehabilitacijski ciljevi. Zabilježene kategorije važne u praćenju bolesnika su kvantificirane i usporedive i mogu se koristiti kako za praćenje bolesnika tako i u istraživačkom radu.

Ključne riječi: ICF, kralježnica, bol

¹Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

²Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeva 3 ♦ 10000 Zagreb

³Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

⁴Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar" ♦ Medicinski fakultet ♦ Sveučilište u Zagrebu ♦
Rockefellerova 4 ♦ 10000 Zagreb

⁵Zavod za dentalnu antropologiju ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

**LIJEČENJE POREMEĆAJA TEMPOROMANDIBULARNOGA ZGLOBA
FIZIKALNOM TERAPIJOM I TOPIČKIM KETOPROFENOM
- PRAĆENJE U PERIODU OD NAJMANJE 12 MJESECI
PHYSICOMEDICAL THERAPY AND TOPICAL KETOPROFEN
FOR TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDER
- AT LEAST 12 MONTH FOLLOW-UP**

Tomislav Badel¹ ♦ Ladislav Krapac² ♦ Miljenko Marotti³ ♦ Josipa Kern⁴ ♦ Jadranka Keros⁵

Svrha istraživanja je praćenje uspjeha liječenja temporomandibularne boli kao i funkcijskog stanja stomatognatskog sustava bolesnika s poremećajem temporomandibularnoga zgloba (TMZ-a) nakon najmanje 12 mjeseci od početka liječenja.

Od rujna 2008. do lipnja 2010. u istraživanje je uključeno 50 bolesnika s kliničkim simptomima poremećaja TMZ-a (bol, ograničeno otvaranje usta, škljocanje i/ili kreptacija u zglobu). Prosječna dob bolesnika bila je 34,4 godine (raspon 14-71 godina; 88% ženskoga spola). Osim kliničke dijagnostike koja je uključila i metode manualne funkcijske analize, poremećaj TMZ-a definitivno je potvrđen magnetskom rezonancijom. Bolesnike je pregledao i fizijatar-reumatolog, koji im je indicirao fizikalno liječenje tegoba TMZ-a. Specifičnost terapije bila je edukacija a zatim i samostalno ponavljanje oralnih vježbi po Schulteu te topikalna primjena lokalnog nesteroidnog antireumatika ketoprofena (Fastum gel®). Evaluacija funkcijskog stanja, osim dentalno-medicinskog pregleda, podrazumijevala je mjerenje kretnji mandibule pomičnom mjerkom te subjektivno mjerenje boli na vizualno-analognj skali (VAS 1-10). Za usporedbu parametara kapaciteta kretnji mandibule uključeno je 20 asimptomatskih ispitanika (prosječna dob 23,5 godina; raspon dobi 21-27 godina; 70% ženskoga spola), kojima je klinički te magnetskom rezonancijom utvrđen fiziološki TMZ.

Na bol u TMZ-u žalilo se 98% bolesnika, dok je učestalost patoloških zvukova bila manja (škljocanje u

68%, a kreptacije u 28% bolesnika). Na ograničeno otvaranje usta žalilo se 58%, a na bol u obrazima 58% dok je bol u uhu osjećalo 50% bolesnika. Temeljem kliničkog i radiološkog nalaza 26% bolesnika imalo je primarnu dijagnozu osteoartitisa, a 74% anteriorni pomak zglobnog diska. Na konstantnu bol u TMZ-u žalilo se 26% bolesnika. Između bolesnika prije terapije i asimptomatskih ispitanika postojala je statistički značajna razlika u iznosu aktivnog otvaranja usta ($p < 0,0001$), a ta je znatna razlika i dalje bila u usporedbi s mjerenjem bolesnika na kontrolnom pregledu ($p = 0,0002$). Bol na AVS-u prije terapije tijekom kretnji mandibule, u mirovanju i na palpaciju bila je 6,4; 2,1 i 3,6, dok su na kontroli unutar oko 6 mjeseci postignute sljedeće prosječne vrijednosti: 1,5; 0,3 i 1,4. Na kontroli nakon najmanje 12 mjeseci od početka terapije postignute su prosječne vrijednosti boli u TMZ-u: 0,9; 0,2 i 1,0 - iako je postignuta analgezija, još uvijek su za kategorije boli na AVS bile sljedeće maksimalne vrijednosti: 7,0; 3,0 i 6,7. U usporedbi stanja tijekom kontrolnog pregleda utvrđene su sljedeće vrijednosti (unutar oko 6 mjeseci/nakon najmanje 12 mjeseci): bez tegoba bilo je 34%/32%, a stanje pojave bezbolnih zvukova u TMZ-u imalo je 30%/40% bolesnika. Na bol smanjenog intenziteta žalilo se je 34%/20% bolesnika, dok je stanje bez poboljšanja i nesmanjenu bol imalo 2%/8% bolesnika.

Fizikalnom terapijom s kinezioterapijom po Schulteu i lokalnom uporabom ketoprofenskog gela (Fastum gel®) postignuta je znatna analgezija TMZ-a. Unutar dvije kontrole vidljivo je povećanje udjela bolesni-

ka koji nemaju bolove, sa 64% na 72%. Međutim, povećao se, iako malen udio, bolesnika u kojih nije došlo do poboljšanja. Obzirom na simptomatski karakter primjenjene terapije ne može se očekivati potpuni uspjeh funkcijskog liječenja u svih bolesnika s poremećajem TMZ-a. Istovremeno reverzibilnost i neinvazivnost fi-

zikalne terapije daje mogućnost njihova ponavljanja ili kombiniranja s drugim terapijskim postupcima (okluzijska udloga, akupunktura i dr.).

Ključne riječi: temporomandibularni zglob, pomak zglobnog diska, osteoartritis, fizikalna terapija, ketoprofen, magnetska rezonancija

¹Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

HONDROMATOZA TEMPOROMANDIBULARNOGA ZGLOBA - PRIKAZ BOLESNICE S PREGLEDOM LITERATURE

CHONDROMATOSIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT - A CASE REPORT WITH A LITERATURE REVIEW

Tomislav Badel¹ ♦ Darko Bedek² ♦ Miljenko Marotti² ♦ Ivan Krolo² ♦ Dijana Podoreški²

Sinovijalna hondromatoza je benigna bolest zglobova (najčešće ramena, kuka, lakta, koljena i dr.) karakterizirana metaplastičkom tvorbom slobodnih tijela hrskavične građe u sinovijalnoj tekućini i zglobnom prostoru. Rjeđe se u sklopu hrskavičnih metaplastičkih tijela stvaraju i osificirane jezgre te se tada naziva osteohondromatoza. Etiologija je nejasna, a mogući uzroci su embrionalni poremećaj, trauma, lokalna infekcija ili funkcijska dekompenzacija.

Temeljem suradnje s radiologom u dijagnostici poremećaja temporomandibularnog zgloba (TMZ-a) upućena je na dentalno-medicinski pregled 54-godišnja bolesnica kojoj je u sklopu CT (komjuterizirana tomografija) dijagnostike mozga utvrđena abnormalnost desnog TMZ-a u smislu hondromatoze. Bolesnica je bila hospitalizirana zbog insuficijencije vaskularizacije mozga, ali je prethodno liječila i tegobe vezane za preaurikularno i aurikularno područje desne strane. Prve tegobe imala od siječnja 2007. kad se obratila specijalistu ORL jer boluje i od Ménièreove bolesti. Nakon toga liječila se u oralnog kirurga od lipnja 2007. do ožujka 2008., gdje je bila operirana okluzijskom udlagom. U desnom TMZ-u tada je imala škljocanje, bolnost preaurikularno i pri jačem otvaranju usta. Bol je bila konstantna, i u mirovanju. Kad je tijekom 6 mjeseci nosila udlagu došlo je do poboljšanja, ali udlagu nije više mogla nositi nakon vađenja jednog zuba. Nakon toga nosi donju, kao i gornju djelomičnu protezu s kojima nije u potpunosti zadovoljna. Kad boli TMZ, naročito u mirovanju, ima i glavobolje. Operirala meniskus oba koljena, boluje od hipertenzije, dijabetesa melitusa te lumbosakralnog sindroma s diskopatijom segmenta L4-L5. Klinički u desnom TMZ-u imala bol i sitne krepitacije pri aktivnim kretanjama. Bolnost desnog TMZ-a kod pasivnih kompresija upućuje na osjetljivost bilaminarne zone. Otvaranje usta iznosilo je 41 mm s izraženim lateralnim pomakom kondila. Bolove u desnom TMZ-u ocijenila pri otvaranju usta na AVS (0-10) sa 5,3, na pal-

paciju 2,5 i u mirovanju 4. Iako je klinički izgledalo da je u pitanju anteriorni pomak zglobnog diska bez repozicije, CT kao i dodatna pretraga magnetskom rezonancijom (MR-om) potvrdila je po morfološkom opisu stanja dijagnozu osteohondroze: inhomogeni multilokularni ekspanzivni proces bez patološke inhibicije na postkontrastnim presjecima. Koštane strukture TMZ-a bile su bez znakova degenerativnih promjena, a diskus bez anteriornog pomaka. Kontralateralni zglob bio bez patoloških promjena. Predviđena je za kirurški zahvat što će ovisiti o volji bolesnice kao i njezinom zdravstvenom stanju.

Hondromatoza TMZ-a je jako rijetka pojava, u usporedbi s pojavom u ostalim, velikim zglobovima, tijela. Uglavnom su opisivani prikazi pojedinih bolesnika kaoji su redovito zbrinuti kirurškim zahvatom. U Hrvatskoj je Barlović 1977. opisao dugovremeno praćenje operirana dva muška bolesnika. Ipak, osteohondroza TMZ-a češća je u žena, javlja se jednostrano, više na desnoj strani kao i u ovom prikazu. Obostran razvoj osteohondroze TMZ-a izuzetno je rijedak. U dijagnostici se koriste osim klasičnih rentgenografskih prikaza više CT zbog slojevitog snimanja a time i prikaza cijelog TMZ-a. Ipak, MR omogućuje osim što se izbjegava ionizirano zračenje, prikaz mekih zglobnih struktura (zglobni disk, medula kosti, upalni eksudat i dr.) u što se uključuje i slabokalcificirana strana tijela u smislu hondromatoze. Hondromatoza se klasificira kao bendigna nodularna proliferacija te je dvojbena je li to novotvorina ili kronična upala s razvojem metaplastičkog procesa. Do sada nije zabilježen naknada maligna transformacija u osteosarkom u TMZ-u, a rijetko u drugim zglobovima. Niska incidencija (prema literaturi oko 0,3%) kao i nespecifična klinička slika uzrokuju poteškoće u kliničkoj dijagnostici TMZ-a s hondromatozom. Bez obzira na korištene radiološke postupke, definitivna dijagnoza hondromatoze postavlja se temeljem patohistološkog nalaza. Prema vlastitom uzorku bolesnika s orofacijalnim bolovima koji

su snimani MR-om zbog sumnje na poremećaj TMZ-a, incidencija hondromatoze iznosi 0,4% unutar prospektivnog istraživanja od 2001. do 2010. godine.

Ključne riječi: temporomandibularni zglob, hondromatoza, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonancija

Odjel za fizikalnu medicinu i reumatologiju
Opća bolnica Virovitica ♦ Ljudevita Gaja 21 ♦ 33000 Virovitica

INTRAVENSKO LIJEČENJE OSTEOPOROZE - STANDARD DENZITOMETRIJE - PRIKAZ BOLESNIKA

INTRAVENOUS OSTEOPOROSIS TREATMENT - DENSITOMETRY STANDARD - CASE REPORT

Ivica Fotez

Cilj rada je prikazati bolesnika liječenog intravenskom terapijom ibandronatom te definiranje "standarda" denzitometrije.

Bolesnik, rođen 1954. godine, javio se u fizijatrijsku ambulantu u prosincu 2007. godine zbog bolova u leđima. Anamnestički se doznaje da je 2006. godine imao srčani udar te da su mu ugrađena dva stenta. 2007. godine je gastrektomiran zbog karcinoma želuca te je provedeno 5 ciklusa kemoterapije.

Nakon pregleda fizijatra bolesnik je upućen na dijagnostičku obradu zbog sumnje na osteoporozu. Učinjena je denzitometrija: ukupni T-score kralježnica: -2,6 SD, BMD 810; L1: -1,9, BMD 801; L2: -3,1 SD, BMD 750; L3: -2,1 SD, BMD 872; L4: -3,0 SD, BMD 810. Ukupni T-score L kuk: -2,4 SD, BMD 675, Ward -3,2 SD, BMD 339, vrat -2,2 SD, BMD 633, intertrohanter: -2,6 SD, BMD 732. BMI 25, laboratorijska obrada, isključen je sekundarizam te je postavljena dijagnoza osteoporoze. U srpnju 2008. godine započinje se intravenska terapija ibandronatom. Bolesnik redovito prima intravensku terapiju svaka 3 mjeseca, te uzima nadomjesnu terapiju kalcija i vitamina D3. Nakon 12 mjeseci učini se kontrolna denzitometrija koja pokazuje evidentno poboljšanje BMD-a i T-scorea (ukupni T-score kralježnica: -1,3 SD, BMD 949; L1: -0,9, BMD 907; L2: -2,1 SD, BMD 858; L3: -1,3 SD, BMD 958; L4: -0,7, BMD 1067. Ukupni T-score L kuk: -1,1 SD, BMD 863, vrat: -1,8 SD, BMD 683; Ward: -2,9, BMD 375; intertrohanter: -1,3,

BMD 964. BMI: 24. bez obzira na evidentno poboljšanje nastavi se s intravenskom terapijom.

Nakon 18 mjeseci, u siječnju 2010. učini se kontrolna denzitometrija, međutim sada na tri lokacije; lumbalna kralježnica, kuk i lijeva podlaktica. T-score total kralježnice: -1,4 BMD:934; L1: -1,3 SD, BMD: 864; L2: -2,3 SD, BMD:839; L3: -1,0 SD, BMD992; L4: -1,2 SD, BMD:1009. Ukupni T-score L kuk: -1,5 SD, BMD 809; vrat: -2,2 SD, BMD:628, Ward: -2,9 SD, BMD 378; intertrohanter: -1,6 SD, BMD 914. Podlaktica lijeva, ukupni T-score: -3,4, BMD 496; UD -2,2, BMD 386; MID: -3,5, BMD 503; 1/3: -4,1, BMD 590. Nastavi se s intravenskom terapijom osteoporoze te se 16. kolovoza 2010. učini kontrolna denzitometrija. Ukupni T-score kralježnica: -1,0 SD, BMD 986, L1: -1,0 SD, BMD 895; L2: -1,7 SD, BMD 908; L3: -1,4 SD, BMD 951; L4: 0,1 SD, BMD 1154, Kuk L ukupni T-score: -0,7 BMD, vrat: -1,3 SD, BMD 750, Ward: -2,6 SD, BMD 411; intertrohanter: -0,9 SD, BMD 1027. Podlaktica L, ukupni T-score: -3,5 SD, BMD 490; UD: -1,5 SD, BMD 423; MID: -3,9, BMD 482; 1/3: -4,3 SD, BMD 578.

Ovim prikazom željelo se naglasiti problem nastavka liječenja osteoporoze vezano uz interpretaciju nalaza denzitometrije ovisno o mjestu mjerenja, a imajući u vidu da se radi o intravenskom pripravku koji na žalost nije na "listi" HZZO.

Ključne riječi: osteoporozu, standardi denzitometrije, liječenje, prikaz bolesnika

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

**STRES ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA
U POLIKLINIČKOJ SLUŽBI**
**WORK-TREATED STRESS
AMONG CROATIAN POLICLINICAL HEALTHCARE WORKERS**

Zoja Gnjiđić ♦ Davorka Rosić

Posljednjih godina raste svijest o postojanju stresa u liječničkoj profesiji kao i u zdravstvenih djelatnika, poglavito u bolničkoj praksi. To je stoga što se pred njih stavlja sve više zahtjeva sa strane struke, bolesnika i društva. Poznata je povezanost rizika nastanka nekih bolesti sa stresom kao karcinom dojke, prostate ili kolorektalnog karcinoma. U razvoju stresa bitna su dva čimbenika: uzročnik stresa ili stresor i sama osoba koja doživljava stres. Nužno je prepoznati rizične čimbenike da bi prepoznali i liječili stres.

Cilj rada bio je procijeniti moguće stresore u polikliničkoj praksi, omogućiti bolje prepoznavanje stresa radi rješavanja i prevencije stresa u sklopu očuvanja zdravlja zdravstvenih djelatnika na radnom mjestu.

Koristili smo mjerne instrumente za procjenu stresa koji su korišteni u bolničkoj praksi (WHOQOL-BREF - program za mentalno zdravlje Svjetske zdravstvene organizacije, Human Work Indeks (HWI) - upitnik za procjenu utjecaja rada na zdravlje i radnu sposobnost i podatke za socijalnu statistiku. Istraživanje je provedeno među liječnicima, medicinskim sestrama i tehničarima te fizioterapeutima više i srednje stručne spreme. Upit-

nike smo dostavili na odjele, osigurali anonimnost i dobrovoljnost. Statističkom obradom se procijenila svaka pojedina dimenzija testa.

Od 50 ispitanika, 49 je ispunilo anketu. Od njih 10 liječnika i 39 zdravstvena djelatnika. Prema spolu bilo je 91,84% žena i 8,16% muškaraca. 70% ispitanika radi smjenski ali bez noćnog rada ili rada nedjeljom i praznikom, i to više od 16 godina (16,5 god.). Radno iskustvo ispitanika prosječno bilo je više od 20 godina (23,46 god.). Svoje radno mjesto njih 46,95% doživljava kao ponekad stresno, a 20,4% stresno. Rezultati ispitivanja pokazuju da oko 30% ispitanika ima smetnje koje povezuju uz radno mjesto i stres, najčešće izražene sa strane lokomotornog, kardiovaskularnog i probavnog sustava.

Zaključno, rad u polikliničkoj praksi nije tako stresan kao rad u bolnici, iako njih 22,9% smatra da ima povremene psihičke tegobe zbog stresa u radu s bolesnicima zbog zahtjeva radnog mjesta (normativa) kao i zahtjeva i očekivanja bolesnika. Rezultati će biti korišteni za prepoznavanje, sprječavanje i uklanjanje ili smanjivanje problema stresa prouzročenog na radnom mjestu.

Ključne riječi: zdravstveni djelatnici, stres

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

USPOREDBA NEFARMAKOLOŠKOG LIJEČENJA POLINEUROPATIJA U REUMATSKIM BOLESTIMA I DIJABETESU

COMPARISON OF NONPHARMACOLOGIC TREATMENT OF POLYNEUROPATHY IN RHEUMATIC DISEASES AND DIABETES

Davorka Rosić ♦ Rossana Čizmić ♦ Nadica Škreb-Rakijašić ♦ Zdenka Barišić ♦ Zoja Gnjiđić

Periferne neuropatije karakteriziraju poremećaji funkcije perifernog živčanog sustava. Etiološka klasifikacija stečenih neuropatija je izrazito složena. Kao jedna od najčešćih, opravdano se spominje dijabetička polineuropatija. Zadnjih godina, sve više se govori o polineuropatijama u upalnim reumatskim bolestima. Polineuropatija je najčešći neurološki poremećaj u sklopu šećerne bolesti. Gotovo svaki drugi oboljeli od šećerne bolesti ima dijabetičku polineuropatiju, što na razini Hrvatske iznosi oko 4% stanovnika. Od toga 16% (0,5% stanovnika Hrvatske) ima bolnu dijabetičku polineuropatiju.

U autoimunim bolestima destruktivna sinovijalna upala uzrokuje progresivna, ireverzibilna oštećenja i artikularnih i periartikularnih struktura s posljedičnim oštećenjima funkcije i nastankom invalidnosti. U upalnim reumatskim bolestima česte su neurološke komplikacije, a periferne neuropatije su jedna od neuroloških manifestacija. Sustavan pristup temeljen na podacima dobivenim u anamnezi, neurološkim pregledom i neurofiziološkim ispitivanjem, neophodan je za primjerenu procjenu i učinkovito liječenje polineuropatija. Terapijski pristup temelji se na liječenju primarne bolesti, analgetskoj terapiji i na procedurama fizikalne terapije.

Cilj je bio razmotriti učinkovitost primjene galvanske struje i medicinske gimnastike u liječenju bolesnika sa polineuropatijom.

Ispitanike smo podijelili u dvije skupine. Skupina I. brojila je 30 ispitanika koji se liječe od dijabetesa, 19 muškaraca i 11 žena, dobi od 23 do 65 godina. Skupina II. brojila je 30 ispitanika koji se liječe od upalne reumatske bolesti, 9 muškaraca i 21 žena, dobi od 26 do 65 godina. Ispitanici su proveli individualni rehabilitacijski tretman koji je obuhvaćao sljedeće terapijske procedure: galvansku struju i medicinsku gimnastiku. Kroz anamnestičke podatke i klinički pregled, prije i poslije fizikalne terapije određen je intenzitet parestezija, krampa, a svi ispitanici ispunili su i upitnik o neuropatskoj boli "Pain detect". EMNG obrada učinjena je prije i poslije provedene fizikalne terapije te su uspoređene senzorne i motorne brzine provodljivosti.

Statistički značajnije razlike našli smo u obje skupine u smanjenju intenziteta parestezija, krampa i u vrednovanju rezultata upitnika o boli poslije provedene fizikalne terapije. Statistički manje razlike u EMNG obradi našli smo u senzornim brzinama provodljivosti poslije provedene fizikalne terapije dok značajnijih razlika nije bilo u motornim brzinama provodljivosti prije i poslije provedene fizikalne terapije.

Navedenim terapijskim pristupom značajno su smanjene tegobe ispitanika i poboljšana je kvaliteta života. Procedure fizikalne terapije nezaobilazne su u nefarmakološkom liječenju reumatskih bolesti.

Ključne riječi: polineuropatija, reumatske bolesti, dijabetes, fizikalna terapija

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

CERVIKOBRAHIJALNI SINDROM U BORELIOZI - PRIKAZ BOLESNIKA CERVICOBRACHIAL SYNDROME IN BORELIOSIS - CASE REPORT

Davorka Rosić ♦ Nadica Škreb-Rakijašić ♦ Rossana Čizmić ♦ Zdenka Barišić

Cervikobrahijalni sindrom karakteriziran je bolovima u donjem dijelu vratne kralježnice koji se šire u jednu ili obje ruke. Često se koristi i naziv cervikalna radikulopatija - koja označava disfunkciju živčanog korijena u području vratne kralježnice. Patofiziologija bolesti korijenova je kompleksna. U mladih osoba najčešći uzrok je trauma ili pomak i.v. diska, a u starijih najčešći uzrok su degenerativne promjene vratne kralježnice. Kompresivna radikulopatija može biti imitirana i drugim bolestima.

Bolesnik u dobi od 67 godina kod pregleda u fizijatrijsko-reumatološkoj ambulanti žali se na bolove u mišićima ramena i na bolno trnjenje u rukama. Nekoliko mjeseci prije dolaska, pri padu je zadobio prijelom desne podlaktice na tipičnom mjestu. Učinjenom RTG obradom isključen prijelom vratnih kralježaka. Prije mjesec dana, poslije uboda krpelja u području ramena, radi EM, liječen kroz tri dana Sumamed tbl. Prije 13 godina učinjena interlaminektomija uz ekstirpaciju diska i.v. L4-L5.

Kod pregleda primjerena, ali bolna pokretljivost vratne kralježnice, uredna motorika i MTR na gornjim ekstremitetima. Registrira se hipoestezija obostrano u dermatomu C5,6. Preporučena je fizikalna terapija. Po-

slije završene fizikalne terapije dolazi na kontrolni pregled. Žali se na glavobolju, pojačane bolove u vratu i u rukama. Kod pregleda bolna je i limitirana pokretljivost u vratu, oslabljena je abdukcija u ramenima, uz smanjenu GMS oba gornja ekstremiteta. Suspektna je pareza n. facialis desno. Preporučena i učinjena daljnja obrada. Lab: SE 48, L 10,7, CRP 9,7, GGT 58. EMNG obrada ukazuje na početnu akutnu leziju C5(C6) korijena obostrano, nešto jače desno. MR cervikalne kralježnice upućuje na degenerativne promjene. Serologija pozitivna na B. Burgdorferi IgG i IgWB. Bolesnik je upućen infektologu i liječen Ceftriaxonom. Po završenom liječenju infektologa bez bolova u vratu i u rukama.

U prikazanog bolesnika s kliničkom slikom cervikobrahijalnog sindroma uvjetovanog zoonozom koju je prenio krpelj, nedostatna je bila medikamentozna terapija provedena nakon karakteristične kožne promjene na mjestu uboda - erythema migrans.

U diferencijalnoj dijagnozi i u obradi nekih cervikalnih radikulopatija potrebno je razmišljati i o boreliozi.

Ključne riječi: cervikobrahijalni sindrom, borelioza, prikaz bolesnika

¹Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

ZAŠTO SU NAM POTREBNI REGISTRI BOLESNIKA LIJEČENIH BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA?

WHY DO WE NEED REGISTRIES OF PATIENTS ON BIOLOGICS DRUGS?

Srđan Novak¹ ♦ Jadranka Morović-Vergles²

Sažetak

Važni podaci o primjenjenim biološkim lijekovima potiču i iz nacionalnih registara liječenih bolesnika. Osnovni cilj osnutka registara je praćenje učinkovitosti i neškodljivosti (sigurnosnog profila) bioloških lijekova

pri dugoročnoj primjeni. Osim toga, iz registara možemo dobiti informacije o ishodu bolesti, kvaliteti života, ravnoteži djelotvornosti i rizika uključujući i cijelokupne troškove društvene zajednice.

Ključne riječi

biološki lijek, sigurnost, registar, učinkovitost

Summary

Significant data on applied biologic drugs can be found in national registries of treated patients. The main reason of establishing registries is monitoring the efficacy

and safety of biologic drugs in long-term treatment. Registries provide information on outcome of the disease, life quality, and risk-benefit ratio including society costs.

Keywords

biologic drugs, efficacy, registry, safety

Uvod

Podaci o učinkovitosti, neškodljivosti i sigurnosnom profilu bioloških lijekova koji se primjenjuju u liječenju upalnih reumatskih bolesti potiču iz randomiziranih kliničkih ispitivanja. Izuzetno važni podaci za kliničku praksu o primjenjenim biološkim lijekovima potiču i iz nacionalnih registara liječenih bolesnika. Nakon registracije prvog TNF- α inhibitora za liječenje reumatoidnog artritisa, na poticaj nacionalnih reumatoloških društava u nekoliko europskih zemalja uspostavljeni su neovisni registri bolesnika liječenih ovim novim, biološkim lijekovima.

Osnovni cilj osnutka registara bio je praćenje učinkovitosti i neškodljivosti (sigurnosnog profila) bioloških lijekova pri dugoročnoj primjeni (1). Registri bioloških lijekova uspostavljeni su u nekoliko europskih zemalja uključujući Veliku Britaniju, Švedsku, Španjol-

sku, Njemačku, Norvešku, Dansku, Nizozemsku i Švicarsku, a u nekim zemljama su u osnutku. Europski registri bioloških lijekova predstavljaju novu generaciju farmako-epidemioloških kohortnih studija.

Svi registri su pod nadzorom nacionalnih reumatoloških društava. Iako različiti u nekim aspektima, registri imaju brojne zajedničke značajke: svi uključuju bolesnike koji primaju sve registrirane biološke lijekove, kontrolni pregledi bolesnika su u određenom, definiranom vremenskom razdoblju, a za usporedbu rabe kontrolnu skupinu (upotrebljavaju kontrolne kohorte). Tri registra; Britanski, Njemački i Švedski usaglasila su standardizirano izvješćivanje nuspojava čime su osigurali jedinstvene i visoko kvalitetne podatke s kojima upoznaju farmaceutsku industriju i nacionalna regulatorna tijela.

doc.dr.sc. Srđan Novak

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

Zbog čega su nam potrebni registri bolesnika liječenih biološkim lijekovima?

Što možemo iz njih saznati?

Kratkotrajna učinkovitost i neškodljivost (sigurnosni profil) bioloških lijekova dokazana je kliničkim ispitivanjima, ali nam njihova dugoročna učinkovitost i neškodljivost nije poznata. S obzirom da su citokini (prvenstveno TNF- α) u ljudi važni čimbenici u imunskom odgovoru na infekciju, primjena inhibitora citokina mogla bi oslabiti obrambeni sustav i voditi povećanom broju infekcija, malignoma i autoimunih poremećaja. Odgovor na pitanje je li povećan broj infekcija, malignoma i drugih bolesti u bolesnika koji su dugoročno na biološkim lijekovima saznat ćemo upravo iz registara. Naime, pojedinačno prijavljivanje nuspojava od strane liječnika (koje je, uglavnom, neredovito i nedovoljno) ne može dati adekvatne podatke jer nam nedostaje podatak o ukupnom broju liječenih bolesnika tim lijekom. Nadalje, nedostaje i mogućnost usporedbe tj. ne možemo usporediti broj komorbidnih stanja/nuspojava u bolesnika s RA liječenih biološkim lijekom u odnosu na one s istom dijagnozom

koji ne primaju lijek. Niti tzv. otvoreni proizvođači kliničkih ispitivanja (*open-label extension*), ne mogu dati odgovor na gore postavljeni upit i to prvenstveno zato što se prate samo bolesnici koji su prethodno bili uključeni u randomizirano kliničko ispitivanje, a oni se u mnogočemu razlikuju od bolesnika liječenih u rutinskoj praksi. Stoga jedino registri daju informaciju o bolesniku iz stvarnog života. Iz registara možemo dobiti dugoročne podatke o komorbidnim stanjima, uporabi drugih lijekova i o svim čimbenicima koji mogu utjecati na dugoročnu učinkovitost i neškodljivost/sigurnosni profil primjenjenog biološkog lijeka. Obzirom na sve veći broj bioloških lijekova, uskoro će većina bolesnika primiti više od jednog biološkog lijeka. Analiza podataka u registrima zahtjevat će interdisciplinarni istraživački tim i međunarodnu suradnju. Međunarodna suradnja važna je i zbog sticanja saznanja o rijetkim nuspojavama kao i ishodima trudnoća u bolesnicima liječenih biološkim lijekovima.

Što danas znamo o sigurnosnom profilu bioloških lijekova iz registara?

Infekcije

Tri registra objavila su podatke o riziku za infekcije u bolesnika koji primaju inhibitore TNF- α (2-4). Apsolutna stopa na 100 bolesnik-godina je podjednaka. Međutim, relativni rizik (RR) uspoređivan s kontrolnom skupinom varira od 1,0 do 2,1.

Ovi podaci upućuju na potrebu intenzivne rasprave o metodološkom pristupu a upozoravaju da ne postoji "samo jedna istina" budući rezultati ovise o duljini praćenja bolesnika, primjenjenoj metodologiji i strukturi kontrolne skupine.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika liječenih biološkim lijekovima smanjena je smrtnost od kardiovaskularnih događaja u usporedbi s bolesnicima s RA liječenih konvencionalnim

DMARDsovima, dok je smrtnost jednaka kao i u općoj populaciji (5).

Limfomi i solidni tumori

Dostupni podaci ne upućuju da bi liječenje biološkim lijekovima doprinjelo povećanju do sada znanog rizika za limfome koji postoji u bolesnika s RA (1) te je potrebno daljnje brižljivo praćenje. Nema razlike u riziku od solidnih tumora između RA bolesnika liječenih i neliječenih biološkim lijekovima (6).

Autoimune bolesti

Pojedinačna izvješća o antifosfolipidnom sindromu, lupusu izazvanom lijekovima, upalnim bolestima CNS-a i vaskulitisima u bolesnika koji primaju TNF- α blokatore potječu iz kliničkih ispitivanja, dok registri bilježe pojavu psorijaze i lupusa (7).

Što danas znamo o učinkovitosti bioloških lijekova iz registara?

Obzirom da ne postoje randomizirana klinička ispitivanja koja bi uspoređivala anti-TNF lijekove, podaci iz registara su od velike koristi i nadopunjuju one dobivene randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Neke od mjera učinkovitosti koje se procjenjuju registrima uključuju analizu prediktora odgovora, usporedbu terapijskog odgovora na anti-TNF monoterapiju s istovremenom terapijom DMARD lijekovima, usporedbu učinkovitosti jednog biološkog lijeka s drugim, ostanak na terapiji (tzv. *drug survival*), lundex indeks (8). Ostanak na terapiji je vrijeme kroz koje bolesnik kontinuirano uzima lijek a često se koristi kao zamjenski marker za učinkovitost. On je obično odraz veće učinkovitosti nekog lijeka i niže učestalosti značajnih nuspojava (8). Lundex indeks objedinjuje ostanak na terapiji i učinkovitost u jednu mjeru (8). Na teme-

lju registara je uočena i razlika u ostajanju bolesnika na terapiji u odnosu na dijagnozu. Bolesnici s ankilozantnim spodilitisom ostaju duže na terapiji biološkim lijekovima u odnosu na bolesnike s reumatoidnim artritisom (9). Rezultati učinkovitosti variraju od registra do registra, kao i parametri praćenja. Tako je primjerice u Švicarskom registru pokazano da je istovremena upotreba DMARD lijekova uz anti TNF najčešća u bolesnika liječenih infliksimabom u kojih je vidljiv i manji terapijski učinak nakon prvih 6 mjeseci liječenja što se povezuje s tolerancijom na lijek (10). U Danskom registru DANBIO uspoređivan je odgovor na liječenje, stopa remisije te ostajanje na terapiji za tri anti-TNF lijeka (etanercept, infliksimab, adalimumab). Uočeno je da su starija dob, niski funkcionalni status te istovremeno uzimanje prednizolona negativ-

ni prediktori kliničkog odgovora i remisije. Iako razlike nisu statistički značajne infliksimab je pokazao najslabiji odgovor na liječenje, stopu remisije i ostajanje na lijeku dok je adalimumab pokazao bolji terapijski odgovor. Etanercept je pak pokazao najduže ostajanje na lijeku (11). Postoje ključne razlike između randomiziranih kliničkih ispitivanja i registara ali i jedno i drugo pokazuje da primjena anti-TNF lijekova u RA povećava šansu postiza-

nja kliničke remisije. Podaci iz registara daju više informacija o komparativnoj učinkovitosti anti-TNF lijekova no za sada nema statistički značajne razlike u učinkovitosti između pojedinih lijekova.

Zaključno, registri bioloških lijekova znatno nadopunjuju informacije o njihovoj učinkovitosti i neškodljivosti kao i o ravnoteži djelotvornosti i rizika uključujući i cijelokupne troškove društvene zajednice.

Literatura

1. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DPM. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1240-46.
2. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinuber U, Stoyanova-Scholz M. i sur. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
3. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infections, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
4. Askling J, Foreb CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N. i sur. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA-patients treated with TNF- α antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44.
5. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T. i sur. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.
6. Askling J, Foreb CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N. i sur. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
7. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich K. i sur. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
8. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. i sur. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden *Arthritis Rheum* 2006 Feb;54(2):600-6.
9. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008 Feb 15;59(2):234-40.
10. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA; SCQM physicians. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Jun;65(6):746-52.
11. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U. i sur. 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 Jan;62(1):22-32.

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
³Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

**GOLIMUMAB (SIMPONI®) - PRVI SUPKUTANI ANTI-TNF
KOJI SE PRIMJENJUJE JEDANPUT MJESEČNO**
**GOLIMUMAB (SIMPONI®) - FIRST SUBCUTANEOUS ANTI-TNF
WITH ONCE-MONTHLY APPLICATION**

Đurđica Babić-Naglić¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Srđan Novak³

Čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α) je proin-
flamatorni citokin koji ima središnju ulogu u patogenezi
reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozan-
tnog spondilitisa. Blokatori TNF- α snažno inhibiraju upal-
nu aktivnost, a time i posljedice nekontrolirane upale.

Golimumab je novi inhibitor TNF- α , humano mo-
noklonsko protutijelo koje se primjenjuje potkožno jed-
nom mjesečno u dozi 50 mg.

GO-BEFORE studija procjenjuje učinkovitost i si-
gurnost jednomjesečnih supkutanih injekcija golimuma-
bom, kombinacije golimumaba i metotreksata i monoter-
apije metotreksatom u bolesnika s reumatoidnim artritisa
trajanja 1 do 1,8 godina koji prethodno nisu liječeni me-
totreksatom. U skupini bolesnika liječenih golimumabom
i metotreksatom kroz 24 tjedna postignuto je značajnije
poboljšanje simptoma i znakova reumatoidnog artritisa.
Golimumab je općenito dobro podnošljiv preparat (1).

U GO-FORWARD studiji ocijenjen je učinak goli-
mumaba u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisa
u kojih je metotreksat bio nedjelotvoran. Kombiniranom
terapijom golimumaba i metotreksata postignuta klinička
remisija u dvostruko više bolesnika s aktivnim reumat-
oidnim artritisa u odnosu na monoterapiju metotreksa-
tom. Golimumab s metotreksatom kroz 52 tjedna značaj-
no smanjuje znakove i simptome reumatoidnog artritisa i
poboljšava kvalitetu života u usporedbi s monoterapijom
metotreksatom, a bez povećanja rizika neželjenih nuspo-
java u ispitivanoj populaciji bolesnika (2).

U GO-AFTER studiju uključeni su bolesnici s ak-
tivnim reumatoidnim artritisa u kojih je anti-TNF te-

rapija neučinkovitota ili slabo podnošljiva. Rezultati is-
pitivanja ukazuju da je primjena golimumaba opravda-
na jer je dovela do kliničkog poboljšanja naspram pla-
ceba u bolesnika prethodno liječenih anti-TNF terapi-
jom. Učestalost nuspojava bila je podjednaka u obje is-
pitivane skupine što je važan nalaz s obzirom da su neki
od bolesnika prekinuli liječenje zbog nepodnošljivosti
prethodne anti-TNF terapije (3).

U GO-REVEAL studiji golimumab je pokazao dje-
lotvornost u reumatskim i kožnim simptomima u bolesni-
ka s aktivnim psorijatičnim artritisa u kojih je izostao
učinak sintetskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti
ili nesteroidnih antireumatika. Povoljan učinak zabilježen
je na psorijatične promjene noktiju, entezitis i daktilitis
daktilitisa uz dobru podnošljivost liječenja (4).

U GO-RAISE kliničkom ispitivanju primjene go-
limumaba u ankilozantnom spondilitisu u bolesnika u
kojih je konvencionalno liječenje nedjelotvorno već na-
kon jedne doze registrirano je poboljšanje. Prema para-
metrima aktivnosti bolesti učinak je održan kroz 2 godine
uz nisku stopu kožne reakcije na mjestu aplikacije (5).

Golimumab ima sigurnosni profil usporediv s dru-
gim anti-TNF lijekovima. Infekcije su najčešće zabilje-
žene nuspojave, a rjeđe su alergijske reakcije, reakcije
na mjestu primjene lijeka, blaže hematološke i neuro-
loške reakcije, gastrointestinalne tegobe, hipertenzija i
povišena razina jetrenih enzima (6).

Golimumab se dobro podnosi i aplicira zbog ma-
log volumena injicirane otopine, za bolesnike ugodni-
jeg pufera i rjeđeg doziranja. Dostupan u obliku napu-

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

e-mail: dnaglic@kbc-zagreb.hr

njene štrcaljke ili najsuvremenije brizgalice, revolucionarnog autoinjektora razvijenog u suradnji s bolesnicima oboljelim od reumatoidnog artritisa. Autoinjektor ima niz svojstava koja bolesnicima olakšavaju upotrebu i osmišljena su da injekcije učine što je moguće lakšima i bezbolnijima.

Golimumab je prema kliničkim ispitivanjima III. faze dokazano djelotvoran u bolesnika s reumatoidnim ar-

tritisom, ankilozantnim spondilitisom i psorijatičnim artritisom. Učinak je potvrđen standardnim mjerama ocjene aktivnosti bolesti, kliničkih simptoma, funkcionalnog statusa i kakvoće života. Sigurnost primjene jednaka je kao i u drugih anti-TNF lijekova, a prednost mu može biti jednostavnost primjene i doziranje jednom mjesečno.

Ključne riječi: golimumab, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis

Literatura

1. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW. i sur. Golimumab (GLM), a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2272-2283.

2. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L. i sur. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor- α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-796.

3. Smolen JS, Kay J, Doyle MK. i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after

treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-22.

4. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P. i sur. Golimumab, a new human, tumor necrosis factor α antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: 24-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-986.

5. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D. i sur. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-3412.

6. Sažetak opisa svojstava lijeka Simponi.

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

OPTIMIZACIJA LIJEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA RITUKSIMABOM - INDIVIDUALNI PRISTUP BOLESNIKU

OPTIMIZING RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT WITH RITUXIMAB - INDIVIDUALIZED PATIENT APPROACH

Srđan Novak

Sažetak

Praćenje aktivnosti bolesti osnova je u usmjeravanju liječenja reumatoidnog artritisa rituksimabom (RTX). Uz praćenje kliničkih znakova i biomarkeri (RF i anti-CCP) mogu rano usmjeriti liječenje i ukazati na vjerojatan terapijski odgovor. Seropozitivnost (RF i/ili anti-CCP) povezani su dobrim odgovorom na liječenje s RTX u bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor na anti-TNF lijek i DMARD te u bolesnika koji nisu liječeni metotreksatom (MTX). U odabiru lijeka za

bolesnike koji nisu imali odgovarajući odgovor na anti-TNF lijekove treba uzeti u obzir rezultate recentnih publikacija. One ukazuju da se u takvih bolesnika liječenih s RTX postiže značajno poboljšanje DAS8 u odnosu na liječenje novim anti-TNF lijekom. Recentne NICE smjernice preporučuju primjenu RTX u kombinaciji s MTX nakon izostanka odgovarajućeg odgovor na anti-TNF lijek umjesto ponovne primjena novog anti-TNF lijeka.

Ključne riječi

biološki lijekovi, rituksimab, reumatoidni artritis, RF, anti-CCP, plazma stanice

Summary

Disease activity assessment is a cornerstone of monitoring rheumatoid arthritis (RA) development and guidance for rituximab treatment. Beside clinical signs and symptoms biomarkers (RF and anti-CCP) are important early predictors of response to therapy and they can predict disease development. Autoantibody (RF and anti-CCP) seropositivity has been associated with positive response to rituximab (RTX) in anti-TNF-IR patients, DMARD-IR patients and MTX-

naive patients. Selecting therapy for TNF-IR patients providing most likely response it should be taken in consideration results from recently published assessments demonstrating for RTX treated patients significant improvement in DAS28 from baseline versus alternative TNF inhibitor treatment. Recently published NICE treatment guideline is recommending upon anti-TNF failure RTX treatment (in combination with MTX) instead anti-TNF cycling.

Keywords

biological agents, rituximab, rheumatoid arthritis, RF, anti-CCP, plasma cells

Rituksimab je kimerično mišje/ljudsko monoklonsko antitijelo koje se veže isključivo za transmembranski antigen CD20 - neglikozilirani fosfoprotein smješten na pre-B i zrelih B limfocitima a može promijeniti događaje u upalnom procesu zahvaljujući središnjoj ulozi i mnogobrojnim aktivnostima B stanica u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA). Rituksimab je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje odraslih bolesni-

ka s teškim oblikom aktivnog RA u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primjenu drugih antireumatskih lijekova koji modificiraju tijekom bolesti (disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), uključujući liječenje inhibitorima faktora nekroze tumora (tumor necrosis factor - TNF), ili ih nisu podnosili (1). Primjenjuje se u ciklusima i to u dozi od 2 x 1000 mg intravenozno s razmakom od 15 dana.

doc.dr.sc. Srđan Novak

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

Dugotrajno praćenje bolesnika uključenih u klinička ispitivanja učinkovitosti primjene rituksimaba u RA (studije IiA faze, DANCER, REFLEX, SERENE, SUNRISE, MIRROR, SIERRA, DANCER-ekstenzija i REFLEX-ekstenzija) obuhvatilo je 2758 bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika koji su primili jedan ciklus rituksimaba, 1890 primila su dva ciklusa, 1043 bolesnika primila su tri ciklusa, 425 bolesnika primila su četiri ciklusa, 133 bolesnika primilo je pet, a 50 bolesnika primilo je šest ciklusa. Praćenje aktivnosti bolesti temeljem kliničke aktivnosti, prvenstveno primjenom DAS-a, osnova je u usmjeravanju liječenja reumatoidnog RA rituksimabom. Optimizacija liječenja uspostavlja se ponavljanjem ciklusa svakih 6-8 mjeseci (2). Analiza podataka iz Švicarskog i Belgijskog registra bolesnika liječenih biološkim lijekovima pokazala je da je prije svakog novog ciklusa postignuta aktivnost bolesti niža u odnosu na prethodnu dok je u istraživanju Thurlinga i sur. (3) u bolesnika koji su pokazali klinički odgovor na I. ciklus rituksimaba, II. i III. ciklus liječenja doveo do sličnih EULAR odgovora kao što su bili oni opaženi nakon I. ciklusa i u njih se nisu pojavila pogoršanja prije ponovljenog liječenja.

Uz praćenje kliničkih znakova sve veći značaj dobivaju i biomarkeri koji mogu rano usmjeriti liječenje i ukazati na vjerojatan terapijski odgovor. Poznato je da su reuma faktori (RF) i protutijela na citrulinirane pepti-

de (anti-CCP) osjetljivi i specifični dijagnostički markeri za RA, a oni mogu ukazati i na brzu radiološku progresiju RA (4). Seropozitivnost (RF i/ili anti-CCP) je povezana sa dobrim odgovorom na liječenje s rituksimabom u bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor na antiTNF lijek i DMARD (5) te u bolesnika koji nisu liječeni metotreksatom (MTX). Nadalje i promjena broja CD138 pozitivnih plazma stanica ukazuje na klinički odgovor na liječenje s rituksimabom (3).

U odabiru lijeka za bolesnike koji nisu imali odgovarajući odgovor na anti TNF lijekove treba uzeti u obzir rezultate recentnih publikacija. One ukazuju da se u tih bolesnika liječenjem s rituksimabom postiže značajno poboljšanje DAS8 u odnosu na liječenje novim anti-TNF lijekom ("cycling").(6) U ograničenom broju slučajeva terapijska "cycling" opcija je prihvatljiva, ali u veći slučajeva nadomještanje anti-TNF lijeka koji nije imao odgovarajući učinak s novim antiTNF lijekom nije racionalno (6,7). Nadalje, bolesnici u kojih je postignut odgovarajući terapijski odgovor primjenom rituksimaba imat će i usporavanje radiološke progresije RA, a time se smanjuje mogućnost ireverzibilnog oštećenja zglobova i gubitka funkcije (8). Recentne NICE smjernice preporučuju primjenu rituksimaba u kombinaciji s MTX nakon izostanka odgovarajućeg odgovora na anti TNF lijek umjesto ponovne primjena novog antiTNF lijeka (9).

Literatura

1. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J. i sur. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572-2584.

2. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R. i sur. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3896-3908.

3. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders *Arthritis Rheum* 2008 Dec;58(12):3657-64.

4. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T. i sur. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007 Jun 5;146(11):797-808.

5. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Genovese M. i sur. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy:

Results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806.

6. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B. i sur. B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-1423.

7. Isaacs JD. Therapeutic agents for patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Expert Opin Biol Ther* 2009 Dec;9(12):1463-75.

8. Keystone E, Emery P, Peterfy CG. et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:216-21.

9. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13108/50413/50413.pdf>; pristupljeno 26. kolovoza 2010.

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

SIGURNOST PRIMJENE RITUXIMABA U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

SAFETY OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles

Sažetak

Reumatoidni artritis kronična je sistemska bolest u kojoj liječenje biološkim lijekovima usmjerenim na TNF ili B stanice je dugotrajno zbog kontrole aktivnosti bolesti. Rituximab je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno na antigen CD20 koji se nalazi na B limfocitima. Vežući se na CD20 dovodi do deplecije B limfocita. Pri dugoročnoj primjeni rituximaba i pri

ponavljanim ciklusima lijeka, stopa infekcija je stabilna. Također, pri dugoročnoj primjeni rituximaba stopa malignoma konzistentna je onoj u općoj populaciji. Sigurnost (neškodljivost) dugoročne primjene rituximaba očituje se i nepovećanjem stope ozbiljnih infekcija. Zaključno, rituximab je učinkovit lijek dobrog sigurnosnog profila.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, biološki lijekovi, rituximab, sigurnost primjene

Summary

RA is a chronic disease and long-term use of treatments that target TNF or B cells will be required for continued disease control. One approach to targeting B cells in RA is the use of rituximab. It is a genetically engineered chimeric monoclonal antibody that selectively depletes peripheral B lymphocytes by binding CD20 on the cell surface. Long-term safety data show that rituximab treatment

is associated with rates of infections and serious infections that remain stable over multiple treatment courses. Also, is associated with rates of malignancy consistent with data from the general RA population and is not associated with an increase in the rate of serious infections in patients who receive subsequent biologic treatment. In conclusion, rituximab is generally safe and well tolerated.

Keywords

arthritis rheumatoides, biological agents, rituximab, safety

Reumatoidni artritis (RA) kronična je sistemska bolest koja zahtjeva višegodišnje liječenje nerijetko primjenom velikog broja različitih lijekova. Biološki lijekovi, koji se u liječenju RA primjenjuju posljednjih 15 do 20 godina, učinkovito djeluju inhibirajući specifične komponente imunskog sustava kao što su citokini ili stanice imunskog sustava. Šest bioloških lijekova je za sada odobreno u liječenju RA u Hrvatskoj: infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, tocilizumab i golimumab.

Podatci iz literature, u periodu prije uporabe glukokortikoida, ukazuju na povećan broj infekcija u bo-

lesnika od RA (1). Smrtnost bolesnika od RA veća je u odnosu na opću populaciju, a jedan od razloga većeg mortaliteta su i infekcije posebice pluća i genitourinarnog trakta (2,3). U retrospektivnom, longitudinalnom kohortnom istraživanju, Doran i suradnici (4) uspoređivali su 609 bolesnika od RA u kojih je RA dijagnosticiran prije ere bioloških lijekova i 609 osoba (odgovarajućih po spolu i dobi) iz iste populacije, bez RA, a s obzirom na učestalost svih infekcija (i onih koje su zahtjevale bolničko liječenje). Utvrdili su da bolesnici od RA imaju dvostruko veći rizik za razvoj infekci-

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kdbd.hr

je (objektivno potvrđene infekcije, dakle, izoliranjem infektivnih čimbenika iz uzoraka krvi, mokraće i dr.). Najčešća sjela infekcije su kosti, zglobovi, koža, meka tkiva i dišni sustav (4).

Tijekom liječenja RA upotrebljavaju se različiti lijekovi. Za sigurnu primjenu lijekova, nužno je poznavati i njihove nuspojave. Posljednjih godina posebna pozornost usmjerena je na biološke lijekove i njihove nuspojave. Izvješća o ozbiljnim infekcijama u bolesnika od RA koji primaju biološke lijekove, aktualizirala je pitanje je su li bolesnici od RA koji se liječe biološkim lijekovima u povećanom riziku od prijemljivosti i razvoja infekcija u odnosu na opću populaciju.

U ljudi je TNF- α važan čimbenik u imunom odgovoru na infekciju. Oslobođa se iz aktiviranih makrofaga, limfocita T i drugih stanica u odgovoru na različite infektivne čimbenike, a uključen je i u antivirusnu i antitumorsku aktivnost (5). Važnu ulogu ima i u imunom odgovoru na infekcije uzrokovane Mikobakterijem tuberkuloze i drugim intracelularnim patogenima. Liječenje RA blokatorima TNF- α je povezano s umjerenim porastom teških infekcija u odnosu na konvencionalne bolest-modificirajuće lijekove (DMARDs), pa je njihova primjena kontraindicirana u bolesnika s aktivnom infekcijom. Najopasnija je reaktivacija latentne tuberkuloze, što se može dogoditi pri primjeni svakog od tri blokatora TNF- α , te je prije započinjanja liječenja obvezatno učiniti odgovarajuće testove, primjerice PPD ili Quantiferonski test. Nedavnom metaanalizom devet velikih, randomiziranih ispitivanja u kojima su bolesnici od RA liječeni infliximabom ili adalimumabom, utvrđen je dvostruko veći rizik od ozbiljnih infekcija u bolesnika od RA u odnosu na opću populaciju (6). Podatci pak dobiveni na osnovu opservacijskih istraživanja (uglavnom iz registara liječenih primjenom bioloških lijekova) su oprečni. U jednom, od dva najveća registra, rizik za infekciju je dvostruko veći za razliku od drugog gdje nije povećan (7).

Za razliku od blokatora TNF α , rituximab (RTX) je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno na antigen CD20 na B limfocitima, koje vežući se na taj površinski antigen dovodi do deplecije B limfocita. Rituximab selektivno uklanja CD20-pozitivne B limfocite na tri načina: komplementom posredovanom razgradnjom limfocita B, stanično posredovanom citotoksičnošću i apoptozom. Dokazano je učinkovit u teškim oblicima RA u kojih je izostao učinak klasičnih DMARD-a i/ili blokatora TNF- α .

Kakav je sigurnosni profil rituximaba s obzirom na pojavnost infekcija, malignoma i infuzijskih reakcija pri primjeni lijeka?

Emery i suradnici (8) u kliničkom ispitivanju procjenjivali su učinkovitost i sigurnost primjene rituximaba uz metotrexat (MTX) u bolesnika s aktivnim RA ko-

ji nisu adekvatno odgovorili na MTX i koji nisu nikada primali biološki lijek tzv. "naivni" bolesnici. Bolesnici s aktivnim RA koji su bili na stabilnoj dozi MTX randomizirani su tako da je jedna skupina bolesnika primala RTX u dozi 2x500mg, druga 2x1000 mg a treća placebo. Nakon 24 tjedna bolesnici koji nisu postigli remisiju primili su drugi ciklus RTX. Bolesnici su praćeni 48 tjedana. Jasno je utvrđeno značajna učinkovitost rituximaba (i u dozi od 2x500 i 2x1000mg) u liječenju bolesnika od RA nakon 24 tjedna s još boljim rezultatima nakon 48 tjedana. Uz učinkovitost, Emery i suradnici ispitivali su i sigurnost primjenjenog rituximaba i zaključili da je tijekom 24-tjednog placebo-kontroliranog razdoblja incidencija nuspojava, ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su zahtjevale prekid liječenja bila podjednaka u sve četiri skupine. Najčešće zabilježene nuspojave bile su infuzijske reakcije, pogoršanje osnovne bolesti, nazofaringitisi i infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. Infuzijske reakcije (IR) javljale su se češće pri prvoj dozi prvog ciklusa u sve tri liječene skupine bolesnika nego pri drugoj dozi istog ciklusa (8). Veća incidencija IR zabilježena je pri primjeni prve doze RTX od 1000 mg (25%) u odnosu na prvu dozu od 500 mg ili placebo (19% odnosno 14%) (8). Nije zabilježeno ozbiljnih IR tijekom primanja prve doze RTX (ukupno 337 bolesnika primilo je 1000 odnosno 500 mg RTX). Incidencija IR u onih bolesnika koji su primili 2. ciklus RTX bila je niža nego u početnog ciklusa. Iako pri primjeni prvog ciklusa RTX nije bilo ozbiljnih infuzijskih reakcija, pri primjeni drugog ciklusa RTX, dva bolesnika koja su primila uz MTX dozu od 1000 mg RTX isključeni su iz kliničkog ispitivanja jer se u jednog javila glavobolja, mučnina uz letargiju a u drugog izraziti pruritus i crvenilo te blagi "svrbež" u grlu. (8)

Tijekom prva 24 tjedna praćenja bolesnika, pojava infekcija (svih i ozbiljnih infekcija) bila je niža u skupini liječenih s RTX+MTX u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo+MTX. Broj infekcija, uključujući i ozbiljne, nije se povećavao tijekom daljnjeg liječenja i praćenja bolesnika te nije bilo razike u odnosu na dozu lijeka. Uočeno je sniženje razine imunoglobulina, prvenstveno imunoglobulina razreda M (IgM), ali nije utvrđena povezanost snižene razine Ig i infekcija.

Incidencija malignoma, srčanih i vaskularnih događaja te događaja u području donjeg dijela probavnog sustava nije bila veća u bolesnika koji su primali RTX + MTX naspram onih na placebo+ MTX. (8). Emery i suradnici ovim su kliničkim ispitivanjem uz učinkovitost potvrdili i dobar sigurnosni profil RTX. Nadalje, Keystone i sur. (9) su u skupini više od 1000 bolesnika od RA koji su primili jedan ili više ciklusa RTX, utvrdili da ponavljani ciklusi rituximaba pokazuju jednaku i trajnu djelotvornost te da je primjena RTX sigurna u "naivnih" RA bolesnika kao i onih u kojih inhibitori TNF- α nisu bili učinkoviti

Van Vollenhoven i suradnici (10) analizirali su sigurnosni profil RTX u kliničkim ispitivanjima koja su brojila 2578 bolesnika od RA s 5013 bolesnik-godina. Analiza je to najduljeg longitudinalnog praćenja sigurnosti primjene RTX u bolesnika od RA. Premda su neki bolesnici primili i više od 10 ciklusa RTX, evaluirani su samo bolesnici koji su primili do 5 ciklusa, jer je broj onih koji su primili više od 5 ciklusa malen. Utvrdili su da je najčešća nuspojava infuzijska reakcija. Broj IR smanjuje se sa svakom slijedećom dozom lijeka. Ozbiljne infekcije zabilježene su kao i u primjeni drugih bioloških lijekova. Međutim, treba naglasiti da nema razlike u pojavnosti ozbiljnih infekcija u bolesnika na RTX u odnosu na one na placebo tijekom placebo-kontroliranog opservacijskog perioda. Pojava herpes zoster infekcije slična je kao u ostalih RA bolesnika. Nije zabilježena pojava tuberkuloze, diseminirane gljivične infekcije ili drugih ozbiljnih oportunističkih infekcija. U jednog bolesnika, koji je zbog orofaringealnog karcinoma primio kemoterapiju i bio zračen, utvrđena je progresivna

multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je zabilježen 18 mjeseci nakon zadnje doze RTX i 9 mjeseci po zračenju i primitku kemoterapije. Uočeno je snižavanje razine IgM s ponavljanim ciklusima RTX, ali nije utvrđena povezanost niže razine IgM i infekcija. Nadalje, nije uočena razlika ozbiljnih kardiovaskularnih događaja tijekom placebo kontroliranog perioda. Standardizirana incidencija (SIR) za malignome među bolesnicima koji su na terapiji RTX je 1,05. Iz tog podatka se može zaključiti da bolesnici od RA liječeni RTX nisu u povećanom riziku od malignoma u usporedbi s drugim bolesnicima od RA i općom populacijom u SAD-u. Van Vollenhoven i suradnici, zaključuju da je RTX u liječenju bolesnika od RA, uz napomenu da se radi o bolesnicima su bili uključeni u klinička ispitivanja, pokazao jednak i dobar sigurnosni profil te da i u ponavljanih ciklusa RTX (više od 5) nije zabilježen porast infekcija, uključujući i ozbiljne i infuzijske reakcije.

Na osnovu ovih ispitivanja možemo zaključiti da je RTX učinkovit lijek dobrog sigurnosnog profila.

Literatura

1. Baum J. Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971;14:135-7.
2. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149-53.
3. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-9.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287:93.
5. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-22.
6. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006;295:2275-85.
7. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M. i sur. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
8. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ. i sur. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (SERENE). *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-.
9. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J. i sur. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3896-08.
10. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham III CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE i sur. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheum* 2010;37:3; doi:10.3899/jrheum.090856.

- ¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
- ²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
- ³Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka
- ⁴Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
- ⁵Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

LIJEČENJE REUMATOIDNOG I PSORIJATIČNOG ARTRITISA - OSVRT NA LEFLUNOMID

TREATMENT OF RHEUMATOID AND PSORIATIC ARTHRITIS - REVIEW OF LEFLUNOMIDE

Durđica Babić-Naglić¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Srđan Novak³
Simeon Grazio⁴ ♦ Dušanka Martinović Kaliterna⁵

Ciljevi liječenja reumatoidnog artritisa (RA) i psorijatičnog artritisa (PsA) su postići remisiju i spriječiti radiološka oštećenja. Razvoj novih lijekova i novih strategija liječenja doprinosi tom cilju.

Leflunomid (LEF) je imunomodulatorni lijek koji se pokazao vrlo učinkovitim lijekom koji modificira bolest (DMARD, od engl. disease modifying antirheumatic drug) kako u liječenju reumatoidnog tako i u liječenju psorijatičnog artritisa. Njegov učinak na poboljšanje kliničke i radiološke slike potvrđen je u brojnim kliničkim studijama (1,2), a učinkovitost leflunomida temelji se njegovom protupalnom i antierozivnom djelovanju koje se ostvaruje inhibicijom enzima dihidroorotat dehidrogenaze i sinteze pirimidina de novo. Učinkovitost i sigurnost primjene leflunomida, prisutnog u Hrvatskoj od 2005., komparabilna je s metotreksatom (MTX) (3) te se leflunomid smatra najboljom alternativom metotreksatu. Recentne smjernice američkog reumatološkog društva ravnopravno pozicioniraju leflunomid kao lijek izbora u liječenju RA neovisno od loših prognostičkih faktora, dužini trajanja te stupnja aktivnosti bolesti (4). U skladu su i EULAR-ove smjernice iz 2010. godine (5). Iako je monoterapija DMARD-om učinkovita u nekih ona nije dovoljna za kontrolu bole-

sti. Dodavanje drugog DMARD-a moguća je opcija liječenja pri čemu je nužna češća provjera funkcije jetre (u kombinaciji s MTX) i stoga takve kombinacije valja individualno procijeniti s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika.

Rezultati LEADER ispitivanja čiji je cilj bio ocjena učinka leflunomida primjenjenog s i bez doze zasićenja prva 3 dana, potvrđuju jednaku učinkovitost uz jednostavniju i sigurniju primjenu (manja učestalost GI nuspojava kao i povećanja jetrenih enzima) u bolesnika koji su liječenje ranog RA započeli i nastavili primjenom 20 mg/dan. Upravo u bolesnika s ranim RA gdje loša podnošljivost može biti barijera za daljnju suradljivost bolesnika, rezultati ovog ispitivanja potvrđuju mogućnost primjene bez doze zasićenja s podjednakim učinkom (6).

Biološki lijekovi koji blokiraju TNF α (etanercept, infliksimab, adalimumab) pokazali su se učinkovitim u liječenju reumatoidnog artritisa te upravo njihova primjena u bolesnika s ranim RA koji imaju rizik za erozivnu bolest može ostvariti ambiciozne ciljeve kao što su remisija bolesti i prevencija radiološkog oštećenja. Randomizirane studije pokazale su da je primjena bioloških lijekova učinkovitija, a i sigurnija kada se oni pri-

prof.dr.sc. Durđica Babić-Naglić

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

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: dnaglic@kbc-zagreb.hr

mjenjuju uz sintentski DMARD. Takva terapija reducira imunogeničnost i produžuje poluživot biološkog lijeka te se time postiže bolji učinak. Nedavno objavljeni podaci njemačkog registra bioloških lijekova, prate 1769 bolesnika liječenih kombinacijom LEF (n=394), odnosno MTX (n=1375) s anti-TNF α agensima kroz trogodišnji period (7). Uzimajući u obzir da su bolesnici koji se liječe LEF-om, obično prethodno neuspješno liječeni MTX-om te stoga imaju višu "a priori" mogućnost za daljnji neuspjeh liječenja, rezultati podjednake učinkovitosti LEF s MTX kombinaciji s anti-TNF α podržavaju važeću praksu i preporuke korištenja LEF-a kao prve alternative MTX-u.

Iako su algoritmi liječenja psorijatičnog artritisa još u razvoju, prema GRAPPA preporukama, leflunomid je ocijenjen stupnjem preporuke A zbog svojeg dokazanog učinka kako na zglobne tako i na kožne promjene, kvalitetu života, uz dobru podnošljivost. Ove spoznaje temelje se na rezultatima praćenja više od 500 bolesnika s PsA kroz randomizirano kliničko ispitivanje TOPAS (8), te opservacijsko OSPAL (9).

Primjena leflunomida kontraindicirana je u trudnoći zbog teratogenog učinka aktivnog metabolita (A77

1726). Postupak eliminacije A77 1726 do ciljnih vrijednosti 0,02 mg/L može biti ubrzan primjenom kolestiramina, odnosno aktivnog ugljena što je preporučen postupak pri npr. planiranju trudnoće. Prospektivna kohortna studija ishoda trudnoće kao posljedica izloženosti leflunomidu tijekom prvog trimestra pratila je 64 RA bolesnice koje su neplanirano zatrudnjale tijekom liječenja leflunomidom, u kojih je proveden postupak eliminacije tijekom prvog trimestra, te usporedila učestalost strukturalnih oštećenja ploda živorođenih s zdravim trudnoćama odnosno RA trudnicama koje nisu bile liječene leflunomidom (10). Nije uočena statistička značajnost ($p=0,13$) u ukupnoj stopi većih strukturalnih oštećenja ploda (5,4%) u usporedbi s odgovarajućom RA skupinom (4,2%; n=108) odnosno zdravim trudnicama (4,2%; n=78).

Leflunomid je sintetski lijek koji modificira bolest s potvrđenim učinkom na aktivnost bolesti, strukturalna oštećenja i kvalitetu života bolesnika s Ra i PsA. U PsA je registriran povoljan efekt na kožne promjene. Prema novim svjetskim i hrvatskim smjernicama za liječenje RA leflunomid je vrijedna alternativa za metotrexat u svakoj fazi bolesti i u svim kombinacijama uključujući i biološke lijekove.

Literatura

1. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sørensen H. i sur. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513-20.
2. van der Heijde D, Kalden J, Scott D. i sur. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63:737-9.
3. Smolen JS, Emery P, Kalden JR. i sur. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004;71:13-20.
4. Saag KG, Teng GG, Patkar NM. i sur. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
5. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC. i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975.
6. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with recently-diagnosed rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed dose regimen in the LEADRE study. *EULAR* 2010:abstr. THU0202.
7. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J. i sur. Comparative effectiveness of TNF- α inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856-62.
8. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D. i sur. Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
9. Behrens F, Meier L, Thaci D. i sur. Efficacy of leflunomide in psoriatic joint and skin disease: results from a large german prospective observational study of psoriatic arthritis treated with leflunomide (OSPAL). *EULAR* 2007:abstr. OP 0149.
10. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK. i sur. Birth Outcomes in Women Who Have Taken Leflunomide During Pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010;62:1494-503.

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

TOPIČKA PRIMJENA DIKLOFENAKA S POBOLJŠANIM UČINKOM (DICLO DUO® RASPRŠIVAČ)

TOPICAL TREATMENT WITH DICLOFENAC WITH IMPROVED EFFECT (DICLO DUO® SPRAY)

Simeon Grazio

Topički lijekovi se desetljećima koriste za liječenje različitih mišićnokoštanih bolesti i stanja. Uz lokalno djelovanje glavna im je prednost izbjegavanje sistemskih učinaka. Najčešće se primjenjuju u obliku gela, kreme ili spreja, a ključna je dostatna koncentracija lijeka u ciljnom tkivu. Najčešće korišteni topički lijekovi su nesteroidni antireumatici (NSAR), koji su uključeni u smjernice EULAR-a, OARSI-ja i Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa, a u praksi se često koriste u liječenju bolnih stanja i upale okolozglobnih struktura. U recentnom sistematskom pregledu randomiziranih kontroliranih studija u okviru Cochrane baze podataka (ukupno 47 studija) nađena je superiornost topičkih NSAR u odnosu na placebo (NNT 4,5; 95%CI 3,9-5,3) u liječenju akutne boli, s tim da je najveću veličinu učinka pokazao diklofenak. Diclo Duo® raspršivač za kožu (4% diklofenak), koji se u dodiru s kožom pretvara u gel, inovativni je topički oblik u ko-

jem je diklofenak uronjen u micelle, čime se pojačava prodiranje lijeka kroz kožu, te ostvaruje depot učinak za dugotrajno smanjenje boli i upale. Sa svakim kratkim štrcanjem aplicira se 24 mg diklofenaka, a pri jednoj aplikaciji preporuča se aplicirati 96 mg lijeka. Za ovaj oblik lijeka dokazana je visoka koncentracija i značajno bolja raspoloživost u ciljnom tkivu u odnosu na peroralnu primjenu. Studija na 236 ispitanika s distorzijom gležnja je pokazala brzo smanjenje spontane boli i otekline primjenom Diclo Duo® raspršivača u odnosu na placebo. Također, Diclo Duo® ima vrlo dobru podnošljivost i sigurnosni profil. Zbog svojih brojnih prednosti topički NSAR bi se trebali više koristiti u kliničkoj praksi (uključivo i putem ultrasonoforeze i iontoforeze), a među njima Diclo Duo® raspršivač ima brojne prednosti kao prvi izbor.

Ključne riječi: diklofenak, topička primjena, mišićnokoštane bolesti

prof.dr.sc. Simeon Grazio

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

e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

STAVOVI I ZNANJE BOLESNIKA O OSTEOPOROZI U HRVATSKOJ POPULACIJI PATIENTS' OPINIONS AND KNOWLEDGE ABOUT OSTEOPOROSIS IN CROATIA

Božidar Ćurković¹ ♦ Simeon Grazio²
za HOST studijsku grupu

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju i predstavlja veliki javnozdravstveni problem, prvenstveno zbog velikog broja netraumatskih fraktura. Uz dobre lijekove i pravilno dozirane suplemente za optimalne rezultate prevencije i liječenja osteoporoze ključnu ulogu igra suradljivost bolesnika. Ona je bolja ako je veće znanje bolesnika i potencijalnih bolesnika o osteoporozi. U zadnjih petnaestak godina intenzivno se govori o osteoporozi, pa je pretpostavka da je to, osim povećanja svijesti o toj bolesti, rezultiralo i kvalitetnim znanjem i stavovima samih bolesnika. Stoga je u Hrvatskoj provedena multicentrična studija, u kojoj je na uzorku od 3123 bolesnika (3021 žena i 102 muškarca) s potvrđenom dijagnozom osteoporoze ispitano znanje o osteoporozi, njezinoj važnosti, prevenciji i liječenju. Bolesnici konsekutivno viđeni u ambulantama fizijatara, reumatologa i specijalista nuklearne medicine, imali su prosječnu dob od 66,64±8,92 godina, a median trajanja bolesti je bio 2,0 godine (interkvartilni raspon 4,0). Pitanja iz strukturiranog upitnika ispitanicima je postavljao liječnik, a oni su mogli odabrati više odgovora.

Početni rezultati pokazuju da većina ispitanika drži da osteoporozi treba liječiti sa ciljem prevencije fraktura na svim mjestima (1762;52,2%), a manje njih vjeruje da je najvažnije prevenirati vertebralne frakture (786;23,3%),

odnosno frakture kuka (729;21,6%). Kao lokalizacije prijeloma koji najčešće dovode do teških posljedica bolesnici su označili kuk (2078;61,6%) i kralježak (1762;52,2%). Ispitanici su teške posljedice prijeloma kuka definirali su kao fizičku nesposobnost (1754;52,0%), gubitak samostalnosti (1697;50,3%) i povišeni rizik od prijevremene smrti (1617;47,9%). Bili su svjesni potrebe za kompleksnim liječenjem osteoporoze, prvenstveno ukazujući na potrebu kombiniranja specifičnog lijeka, D vitamina i kalcija (2753;81,6%), manje na važnost fizičke aktivnosti (1819;53,9%) i prekid s lošim navikama (1422;42,2%). Nađene su određene varijacije u rezultatima prema pojedinim regijama Hrvatske. Prethodno smo izvijestili da je 15% bolesnika izjavilo da ima ograničeno znanje o kalciju, a njih 27% o D vitaminu. Oko 50% ispitanika zna da se D vitamin u tijelu stvara nakon izlaganja sunčanim zrakama, njih 13% je znalo da žene s osteoporotskim frakturama imaju visoki rizik za deficijenciju vitamina D, a samo 8% njih da 2 od 3 postmenopauzalne žene s osteoporozom imaju nedostatak D vitamina (1).

Zaključno, bolesnici su relativno dobro informirani o ciljevima prevencije osteoporoze, većina ih drži da je potreban sveobuhvatni farmakološki/nadomjesni pristup (specifični lijek, D vitamin, kalcij), dok je manje od polovice iskazalo važnost fizičke aktivnosti.

Ključne riječi

osteoporoza, stavovi i znanje bolesnika

Literatura

1. Grazio S, Morović-Vergles J, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Punda A, Pranić Kragić A. and HOST study group. What do patients treated for osteoporosis know about vitamin

D and calcium? - Results from the large cross-sectional multicenter study "How much do I know on Osteoporosis" (HOST study) in Croatia. *Osteoporosis Int* 2010;21(Suppl 1):S94.

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

- A** Enisa Alić 126
Ana Aljinović 142
Branimir Anić 112,154,161
Drago Antić 126
Marinko Artuković 129
- B** Đurđica Babić-Naglić 16,154,161
Tomislav Badel 143,145
Melita Bahlen-Kramer 123
Antonija Balenović 138
Zdenka Barišić 149,150
Darko Bedek 145
Radmila Belović-Ivanković 140
Zouheir Bitar 134
Damir Bonacin 128
Aleksandra Bonevski 138
Igor Borić 139
Vesna Budišin 121,134,140
- C** Miljenko Cvjetičanin 137
Laszlo Czirják 118
- Č** Nada Čikeš 99
Rossana Čizmić 149,150
Melanie Ivana Čulo 109
- Ć** Božidar Ćurković 22,136,164
- D** Nemanja Damjanov 119
- Đ** Tomislav Đapić 138
- E** Božidar Egić 124
- F** Ivica Fotez 147
- G** Alenka Gagro 138
Zoja Gnjidić 26,148,149
Marija Graberski Matasović 142
Simeon Grazio 39,121,139,161,163,164
Zorana Grubić 136
Frane Grubišić 139
- H** Đani Hadžović 126
Alma Hajdarović 126
- I** Remzi Izairi 130
- J** Ivo Jajić 137
Zrinka Jajić 137
Gordana Jakovljević 138
Mirka Jakšić 142
Martina Janžeković 129
Miroslav Jelić 141
Antun Jurinić 142
- K** Nedima Kapidžić-Bašić 126
Agneza Marija Kapović 138
Tatjana Kehler 133
Josipa Kern 143
Jadranka Keros 143
Ida Kovač 141
Denis Kovačić 134
Ladislav Krapac 143
- Mario Križić 126
Ivan Krolo 145
Anton Kukeli 131
Senija Kuralić 126
- L** Nadica Laktašić Žerjavić 54,62
- M** Suzana Manxhuka-Kërliu 131
Goran Maričić 123
Branko Markulinčić 125
Miljenko Marotti 143,145
Dušanka Martinović Kaliterna 90,94,109,128,161
Vlatka Matić 123
Miroslav Mayer 141
Višnja Milavac-Puretić 140
Jadranka Morović-Vergles 11,109,151,158
Elmina Mulić 126
Suada Mulić 126
Sonja Muraja 125
Vedrana Mužić 141
- N** Tomislav Nemčić 81,121
Srđan Novak 105,151,154,156,161
- P** Ana Pavić 94
Slavica Pavlov-Dolijanović 119
Vesna Pehar-Pećinović 133
Martina Peloza 139
Porin Perić 50,54,68,81,136
Marijana Pervan 50,68
Dijana Podoreški 145
Kristina Potočki 124
Višnja Prus 115
- R** Josipa Radić 128
Mislav Radić 90,94,128
Endi Radović 132,135
Senka Rendulić Slivar 122
Blerta Rexhepi 130
Mjellma Rexhepi 130,131
Sylejman Rexhepi 130,131
Marija Rogoznica 132
Davorka Rosić 148,149,150
- S** Vjollca Sahatçiu-Meka 130,131
Tea Schnurrer Luke Vrbanić 132,135
Biserka Sliepčević 134
Doris Stamenković 132,135
Jasminka Stepan 138
- Š** Nadica Škreb-Rakijašić 149,150
Nives Štiglić-Rogoznica 132,135
Davor Štimac 136
Katarina Štingl 136
- T** Argjend Tafaj 130
- V** Tonko Vlasković 31
Sanjica Vlašić 142
Dragica Vrabec-Matković 121,140

Z Daria Vuger-Kovačić 121,134
Maja Zlatanović 119

Ž Ognjen Živković 141
Renata Žunec 136

THEODOR DÜRRIGL - LAUREAT AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE ZA 2008. GODINU

Dana 9. prosinca 2009. profesoru Theodoru Dürriглу, začasnome članu Hrvatskoga reumatološkog društva, dodijeljen je počasni naslov "Laureat Akademije medicinskih znanosti Hrvatske za 2008. godinu". Svečanost tradicionalnog Dana Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, održanu u Hrvatskome liječničkom domu u Zagrebu, predvodio je akademik Željko Reiner, predsjednik Akademije.

Laureata Theodora Dürriгла predstavio je laudator Goran Ivanišević, svečarev student, poštovatelj i prijatelj. U svome je govoru istaknuo da je Theodor Dürri-gl dobro poznat članovima Akademije, s kojom je povezan od njezina osnutka, 1961. godine. U Akademiji je, od osnutka 1961. godine, bio redoviti član i obnašao mnogobrojne dužnosti: 1961. - redoviti član; 1972.-1981. - glavni urednik "Biltena" (1-14); 1988.-1992. - član Suda časti; 1992.-danas član Uredničkoga savjeta "Acta Medica Croatica"; 1993. - član Senata od osnutka; 1993.-1994. - predsjednik Odbora za zdravstveni turizam; 1993.-2001. - član Glavnoga odbora.

Theodor Dürri-gl je rođen 10. listopada 1926. u Zagrebu. Otac Marcell bio je ekonomist, a majka Mira rođ. Špišić kućanica. Školovao se u Zagrebu, 1933.-1937. u osnovnoj školi, 1937.-1945. u Klasičnoj gimnaziji, a od 1945. do 1953. na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje je diplomirao 24. srpnja 1953. Godine 1953./1954. polazio je Školu za rezervne oficire u Beogradu, a potom bio liječnik u jedinici u Petrovcu na Mlavi. Pripravnički je staž obavljao u DZ i Bolnici u Zrenjaninu 1954./1955. godinu.

Dana 9. veljače 1956. zaposlio se u Centralnoj reuma stanici u Zagrebu, gdje je radio do 16. srpnja 1966., kada je prešao u KBC Zagreb, Zavod za fizikalnu medicinu, gdje je 30. rujna 1992. umirovljen na mjestu predstojnika. Cijeli je svoj radni vijek posvetio reumatskim bolesnicima i reumatologiji.

Na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagreba 1964. je obranio disertaciju "Osobitosti reumatoidnog artritisa u muškaraca", a 1965. habilitirao s izlaganjem "Uloga fizikalne terapije u liječenju reumatoidnog artritisa". Godine 1966. je izabran za docenta, 1971. za izvanrednog profesora, a 1975. za redovitoga profesora. Na istome je fakultetu obnašao različite dužnosti: 1966.-1997. - član Odbora za biblioteke; 1967.-1968. - predsjednik Upravnoga odbora; 1972.-1974. - prodekan i v.d. voditelja kadrovske komisije; 1983.-1989. predsjednik Odbora za magistarske radove, 1989.-1992. član; na Katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju predsjednik u dva mandata; u Odboru za njegovanje tradicija Medicinskoga fakulteta predsjednik u jednom mandatu.

Na Medicinskome fakultetu je bio začetnik i organizator poslijediplomskoga studija iz reumatologije, čiji je plan i program prikazao godine 1972. na 6. kongresu reumatologa Jugoslavije u Ohridu, a koji je godine 1978. organizirala Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju (Theodor Dürri-gl) i Katedra za internu medicinu (Zdenko Radošević).

Theodor Dürri-gl je bio mentor 11 doktorata i 20 magisterija, član komisije u postupcima za tri habilitacije, 7 doktorata i 42 magisterija. U 11 diplomskih radova



bio je mentor, a u 36 član komisije. Predsjednik i/ili član Komisije za specijalistički ispit iz fizikalne medicine i rehabilitacije bio je za 268 kandidata. Osim toga napisao je i mišljenja za dvije habilitacije izvan natječaja, 31 za izbor u zvanja i ponovni izbor i za 35 primarijata.

Bogatu je stručnu i publicističku djelatnost Theodor Dürriegl razvio i na području hrvatske medicinske leksikografije. U prvome izdanju "Medicinske enciklopedije, od 6. sveska bio je čitač špalti. U razdoblju 1967.-1970., u drugom izdanju "Medicinske enciklopedije" obavljao je, s Vjekoslavom Fišterom, stručnu reviziju. Godine 1974. u prvom dopunskom svesku bio je stručni tajnik, a 1986. u drugom dopunskom svesku, s Vjekoslavom Fišterom, pomoćnik glavnoga urednika Ive Padovana. Istu je dužnost obavljao i u "Medicinskome leksikonu" objavljenom 1992. godine. Na temelju toga rada obavljao je od 1999. do 2009. u "Hrvatskoj enciklopediji" dužnost urednika za medicinu i istu dužnost u "Rječniku hrvatskoga jezika" objavljenom 2000. U "Enciklopedijskom rječniku humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja", objavljenom 2006. godine, bio je urednik za humanu medicinu.

Odmah po završetku studija Theodor Dürriegl se učlanio u Hrvatski liječnički zbor, napredujući svojim predanim radom: 1953. - član; 1959.-1974. - član Uredničkoga odbora "Liječničkoga vjesnika"; 1976. - predsjednik Odbora za proslavu 100. obljetnice LV; 1972. - nagrada "Pavao Čulumović"; 1987. - nagrada "Ladislav Rakovac"; 1994. - začasni član; 1956. - blagajnik Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju; 1957.-1964. tajnik Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju; 1963.-1990. glavni i odgovorni urednik časopisa "Reumatizam"; 1964.-1967. - predsjednik Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju; 1967.-1976. - predsjednik Reumatološke sekcije ZLH-a; 1993. - začasni član Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a; 2000. - član Senata.

U HAZU je izabran 1986. za člana suradnika, na koje je mjesto ponovno izabran 1996. godine. Od 2001. do danas predsjednik je (voditelj) Odbora za medicinsku leksikografiju.

Na kraju ove kratke crtice iz životopisa Theodora Dürriegla vrijedno je spomenuti da je svoj spisateljski dar pokazao i u svojim knjigama, koje je izdalo Hrvatsko reumatološko društvo "Reumatologija u Hrvatskoj" (2005.) i "Theodor Dürriegl. Sjećanja. Biografija. Bibliografija" (2006.), koju je uredio G. Ivanišević.

Nakon laudatora riječ je uzeo laureat, Theodor Dürriegl, tom prigodom izrekavši sljedeći govor:

"Poštovani gospodine predsjedniče Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, poštovani gospodine predsjedniče Hrvatskoga liječničkog zbora, poštovane članice i članovi Akademije, kolegice i kolege, dame i gospodo!

Kad sam prije nešto više od pola stoljeća, kao mlad liječnik, u hladnim sniježnim vojvođanskim noćima, umotan u gunjeve, na fijakeru s jednim konjem, obilazio bolesnike obavljajući kućne posjete - nisam ni slutio kako ću jednoga dana, na ovome mjestu primiti ovo visoko priznanje naše Akademije.

Na tome želim iskreno zahvaliti svima koji su mi dodijelili tu počast: kolegama koji su me predložili, koji su taj prijedlog podržali, članovima Odbora za nagrade i priznanja koji su tako odlučili i Glavnom odboru koji je tu odluku potvrdio. Poseban je osjećaj primiti ovo priznanje u vlastitoj sredini u kojoj je čovjek proveo čitav svoj radni vijek, i od kolega koji su imali prilike pratiti taj rad. Želim posebno zahvaliti i svima vama, cijenjene dame i gospodo, što ste svojim prisustvom uveličali ovaj svečani i za mene zaista izniman trenutak.

U ovoj svečanoj prigodi bude se mnoga sjećanja - prije svega o nastajanju naše Akademije: kako je iznikla iz prvobitnoga Odbora za naučni rad Zbora liječnika Hrvatske, organizirala se i oblikovala... Koliko je tu bilo entuzijazma, inicijativa, uložene energije... Svi smo bili radosni da imamo novu osnovicu na kojoj možemo razvijati znanstvenu kategoriju naše medicine! I danas sam ponosan što sam primljen u prvoj skupini redovitih članova i mogao obnašati više dužnosti. Prva se odnosila na naš *Bilten*. Naš prvi predsjednik, profesor Nikola Peršić, odlučio je da odmah valja pokrenuti glasilo koje će obavješćivati članstvo o svemu što se u Akademiji zbiva, i time održavati onaj toliko važan osjećaj povezanosti među članovima. Kako je znao za moje dotadašnje iskustvo u medicinskom izdavaštvu, pozvao me je da budem urednik toga glasila što smo ga skromno nazvali *Biltenom*. Shvatio sam taj poziv izrazom povjerenja, pa sam se trudio tu dužnost obnašati što sam bolje znao, zajedno sa suradnicima koji su mi se u tome pridružili. Tijekom vremena izdali smo 14 brojeva koji su - recimo to bez lažne skromnosti - vrijedan dokument s mnoštvom podataka koji jednoga dana mogu biti podloga za kritičku procjenu prvih godina rada i djelovanja naše Akademije. Ja osobno u *Biltenu* nisam mnogo objavljivao, ali sam u "Uvodnoj riječi" prvoga broja zacrtao ulogu i zadatke *Biltena*.

Prigodom Akademijina simpozija o aktualnom stanju u nekim medicinskim granama u nas 1976. godine, prikazao sam tadašnje stanje u reumatologiji, uz pitanje koje sam posudio od Sienkiewicza "*Quo vadis, rheumatologia?*". To je pitanje bilo opravdano, jer je ona već bila toliko napredovala, da se s onom reumatologijom kojom sam se ja u veljači 1956. godine počeo baviti, više nije mogla usporediti. Usudio bih se kazati kako je to pitanje relevantno i danas.

U krilu naše Akademije obavljao sam tijekom vremena i druge dužnosti: bio sam član Suda časti, član predsjedništva (uz predsjednika profesora Štulhofera),

a 1992. sam zajedno s profesorom Franovićem poveo u život *Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje*, kojega je vođenje ubrzo preuzeo primarijus Ivanišević i razvio u njemu zavidnu aktivnost.

S velikim zadovoljstvom i radošću doživljam kako je naša Akademija porasla u broju članova, ojačala se mlađim snagama, proširila svoju djelatnost u novim kolegijima i obogatila svoju znanstvenu aktivnost.

Kao liječnik, svoj sam radni vijek proveo u području reumatologije, u koju sam zakoračio 9. veljače 1956. godine, kad sam primljen na rad u tadašnju Centralnu reuma-stanicu u Zagrebu. To je bila jedina ustanova u tadašnjoj državi koja je svojim nazivom bila opredijeljena za dijagnostiku i liječenje reumatskih bolesnika. U njoj su tada radili liječnici raznih profila, a svi novopridošli bili su odlukom Sekretarijata za narodno zdravlje dužni specijalizirati fizikalnu medicinu. Mene je ponajviše impresioniralo to što sam u knjižnici zavođa našao velik broj inozemnih reumatoloških časopisa iz zemalja s obje strane Atlantika, pa sam tako imao prigodu upoznati stanje reumatološke struke i službe u tadašnjem trenutku. Mnoge su europske zemlje u svojim reumatološkim društvima već imale usustavljenu nomenklaturu i klasifikaciju reumatskih bolesti, dok su se načela liječenja još prilično razlikovala.

Kad je uskoro u Reuma-stanicu pridošlo još nekoliko mladih liječnika (a osnivač i ravnatelj ustanove dr. Čop umirovljen), okupio sam ih i nastojao ih potaknuti da razvijemo i u našoj sredini tu novu i još nepriznatu granu medicine - ali po broju bolesnika itekako prisutnu i važnu! - nastojeći usustaviti i ujednačiti dijagnostiku i liječenje, selektivno prihvaćajući ono iz naprednih sredina što se u nas (u ono vrijeme) moglo primijeniti. No, istovremeno smo prikupljali i vlastita iskustva i na njima razvijali postupke koji će se moći primijeniti u širokoj liječničkoj djelatnosti. Imao sam sreću da je nekolicina mladih entuzijasta stala uz mene i tako smo, tijekom nekoliko godina, izgradili jezgru za razvoj reumatološke službe i struke u Hrvatskoj. Inzistirao sam na timskom radu i interdisciplinarnosti, na zajedničkom planiranju i zaključivanju, osobito pri izradi smjernica za rad s bolesnicima, a ja sam želio biti samo "primus inter pares". U dijagnostici sam zamislio usku suradnju s radiolozima i stručnjacima za kliničku laboratorijsku dijagnostiku i imao sam sreću da sam naišao na razumijevanje i podršku, katkad i u kolega koji su bili podosta stariji od mene. Iz vodećih medicinskih središta Europe preuzeli smo mnoge radiološke dijagnostičke metode i laboratorijske postupke, ali i razvijali vlastite inovacije, primjerice u radiološkom prikazivanju zglobova šake; u proučavanju zglobnog eksudata pri reumatskim upalama, što je radila magistra Vesna Zergollern, uz dragocjene savjete profesorice Črepinko, u čemu smo bili prvi u tadašnjoj državi; u uvođenju fotometrijskoga la-

teks-testa za dokazivanje reumatoidnog faktora koji su osmislili profesori Gjuro i Nada Deželić - i tako dalje. Tako je broj suradnika - u početku na moju zamolbu, a kasnije i spontanom priključivanjem - sve više rastao. Reumatološku smo dijagnostiku postupno usavršili do europskoga prosjeka. U pogledu liječenja "uveli smo ređa" u farmakoterapiju, postavili zajednička načela o redosljedju kojim pojedine skupine takozvanih "antireumatika" valja primjenjivati, naročito s obzirom na racionalnu primjenu kortikosterioda, kao i onih supstancija koje mogu ostvariti temeljni cilj liječenja (a to je ublaženje ili zaustavljanje napredovanja bolesti), koje sam ja, u skladu s reumatolozima njemačkoga govornog područja, nazvao "temeljnim lijekovima".

Sve to nije moglo proći neopaženo mimo liječnika opće medicine i medicine rada, pa sam ubrzo bio pozvan izraditi kurikulum iz reumatologije za te dvije specijalizacije. U "općoj (danas: obiteljskoj) medicini" reumatologija je postala poseban kolegij, a ja sam u travnju 1964. godine izabran za "honorarnog predavača za predmet reumatologija, za potrebe nastave III. stupnja, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu". Vjerujem da mi nećete zamjeriti ako priznam da sam ponosan i sretan što se upravo prigodom mojega izbora naziv struke *reumatologija* po prvi puta našao u jednom službenom aktu našeg Medicinskog fakulteta! Za potrebe te nastave napisali smo prvi reumatološki nastavni tekst, a izdala ga je Škola narodnog zdravlja našega Fakulteta, u obliku skriptata pod naslovom "Odabrana poglavlja iz reumatologije". Doživjela su tri izdanja, razgrabljena su, a poslije smo čuli kako su se njima služili i specijalizanti drugih grana, pa i studenti medicine. Inzistirao sam da se nastava i dalje obavlja u istoj ustanovi u Mihanovićevoj ulici (koja se u međuvremenu uzdigla i u nazivu u "Zavod za reumatske bolesti"), tim više što se tamo, zbog prikladnoga prostora, i praktični dio nastave mogao lakše provoditi.

Napokon, kad sam 1966. godine prešao u Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u KBC-u na Rebru, zatekao sam ondje nove suradnike koji su već bili usmjereni prema reumatologiji. Modificirali smo i naziv zavoda u Zavod za reumatske bolesti i rehabilitaciju. Nadao sam se da ću moći ostvariti još jednu želju na putu afirmacije reumatologije u našoj sredini, a to je bilo uvođenje poslijediplomskoga studija iz te struke. U skladu sa svjetskim trendom želio sam to provesti u zajedništvu s katedrom interne medicine. Kurikulum poslijediplomske nastave iz reumatologije izradio sam 1972. godine i predočio ga na jugoslavenskom reumatološkom kongresu, kao potpunu novost. No, neke nove struke, u svim sredinama i svim vremenima, u početku prolaze svojevrzni "hod po mukama". Proteklo je dosta godina da bi 1978. započela ta poslijediplomska nastava na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Povelili smo je profesor Zdenko Radošević i ja, a poslije nas vodili su je profe-

sori Zvonimir Horvat, Irena Pučar i Nada Čikeš, sve do stupanja na snagu novoga zakona o specijalizacijama u neovisnoj Hrvatskoj, u kojem je i reumatologija, zalaganjem profesora Zlatka Domljana, našla svoje mjesto. S radošću i zadovoljstvom gledam koliko već reumatoloških jedinica imamo diljem Hrvatske, na internističkim bolničkim odjelima i fizijatrijskim polikliničkim odjelima, te nazirem kako će u novom ustrojstvu specijalizacija, po uzoru na Europu, reumatologija biti ugrađena kao ravnopravna grana medicine.

Ima još jedna djelatnost koja mi je tijekom života pružala radost i zadovoljstvo, a to je medicinska leksikografija. U njoj sam se našao takoreći slučajno, jer je uredništvu *Medicinske enciklopedije* trebalo “pojačanje”. Profesor Grmek je predložio, a profesor Šercer prihvatio da se pridružim uredništvu. Tako sam 1961. godine od 6. sveska prvoga izdanja *Medicinske enciklopedije* imao zadatak revidirati takozvane “špalte”. Kad je prvo izdanje naglo rasprodano, pristupilo se izradi drugoga izdanja koje je valjalo svesti samo na 6 svezaka, ali ujedno ažurirati, dodajući nove podatke i spoznaje. Tu sam zajedno s Vjekoslavom Fišterom tijekom 4 godine obavljao stručnu reviziju članaka. Pri izradi dopunskoga sveska napredovao sam u funkciju stručnoga tajnika uredništva. Kada je 1986. godine akademik Padovan kao glavni urednik pokrenuo drugi dopunski svezak, Fišter i ja bili smo pomoćnici glavnog urednika. Tu sam dužnost imao i u izdavanju *Medicinskoga leksikona* 1992. godine. Leksikografski zavod “Miroslav Krleža”, koji je izdavao sva djela koje sam naveo, izdao je 2000. godine *Rječnik hrvatskoga jezika* kojemu je glavni urednik bio Jure Šonje; u njemu sam uredio područje medicine. Inicijativom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti pokrenut je, zajedno s Leksikografskim zavodom, rad na izdavanju *Enciklopedijskoga rječnika medicinskog (humanog i veterinarskog) nazivlja*. To je bio golem projekt s velikim brojem suradnika, a uspješno je dovršen 2006. godine. Glavni je urednik bio akademik Padovan, koji je bio i inicijator tog pothvata, dok sam ja bio urednik za humanu medicinu. Napokon, kad je 1996. godine pokrenuto izdavanje *Hrvatske opće enciklopedije*, povjerena mi je dužnost urednika struke “medici-

na”. Taj je projekt dovršen ove godine, objavljivanjem 11. sveska. - Sve sam ovo naveo kronološkim redom, jer je zgodno vidjeti kako sam na području leksikografije temeljito “ispekao zanat”, započevši kao “mali od kuhinje”, a završivši kao urednik struke. Danas vodim Odbor za medicinsku leksikografiju pri Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti. Mnogo sam toga naučio, osobito u stalnom kontaktu s brojnim suradnicima iz različitih medicinskih specijalnosti, stručnjacima za jezik i onima za tehničke pojedinosti. Ali stekao sam i drugačiji odnos prema stručnim knjigama uopće, spoznavši s koliko se mara i truda one pripremaju i izdaju.

Eto - članstvo u našoj Akademiji, nastojanje na afirmaciji reumatologije u Hrvatskoj i doprinos hrvatskoj medicinskoj leksikografiji bile su tri sastavnice mogega profesionalnog života. U svim svojim djelatnostima uvijek sam inzistirao na timskom radu i sve što sam postigao, nisam učinio sam, nego u suradnji s brojnim kolegicama i kolegama. Neka mi oprostite što sva njihova imena ne mogu sada nabrojati, ali želim istaknuti da sam svakome od njih napose trajno zahvalan.

S mojega zrenika čini mi se kako je reumatologija zasigurno jedna od onih medicinskih grana na kojima se zorno može sagledati napredak na području identifikacije, pa time i razlučivanja pojedinih bolesti, odbacivanje neutemeljenih i zastarjelih nazora, i uvođenje dramatičnih obrata u postupcima liječenja. Nažalost, takav napredak nije slijedilo i otkriće uzroka reumatskih bolesti. Duboko smo uronili u patogenetske mehanizme, tako da danas znamo odgovore na mnoga pitanja o tome “kako nastaju” (barem neke) reumatske bolesti - ali na pitanje “zašto nastaju” još uvijek tražimo odgovor.

Govoreći kao reumatolog, svjestan sam da na kraj ovoga osvrta ne mogu staviti točku, nego zarez, jer promatram kako moji učenici i nasljednici prate suvremene trendove naše struke u kojoj se vidici dalje šire, a saznanja produbljuju, budući da se istraživanja nezauzastavno nastavljaju.

Stoga - ako se danas ponovo zapitam *Quo vadis, rheumatologia?*, onda kao odgovor na to pitanje ne bi trebale slijediti sumnje ili strepnja, nego *nada*.

Vama svima još jednom srdačna hvala.”

NADA ČIKEŠ - REDOVITI ČLAN AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

Dana 29. rujna 2010. na skupštini Akademije medicinskih znanosti Hrvatske izabrani su novi redoviti članovi.

Nada Čikeš, dugogodišnja dopredsjednica Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, izabrana je za redovitoga člana. Čestitamo!